



**Instituto Superior Politécnico de Beja**  
**Escola Superior Agrária**  
**Mestrado em Engenharia do Ambiente**

**Contaminação de ambientes aquáticos com compostos  
farmacológicos, e atual situação nacional face a esta  
problemática**

**Maria João Santos de Sousa Calado**

**Beja**

**2017**

**Dissertação de Mestrado apresentada na Escola Superior  
Agrária de Beja**

**Orientador interno:  
Patrícia Alexandra Brito Dias Palma**

**Coorientador:  
Maria Adelaide Araújo Almeida**

**Maria João Santos de Sousa Calado**

**Beja  
2017**

## Resumo

O desenvolvimento das sociedades modernas acarreta uma produção crescente de resíduos poluentes, lado a lado, com uma redução dos recursos hídricos, tanto superficiais como subterrâneos.

A degradação dos recursos hídricos é um problema atual, relacionado com a crescente contaminação do meio ambiente, e que se pode agravar por efeito da descarga de águas residuais se não for houver quer uma consciencialização das indústrias e da população, quer um incremento dos processos de tratamento das estações de tratamento de águas residuais, no que respeita a um conjunto de poluentes ambientais, nomeadamente compostos farmacêuticos.

A presença de compostos farmacêuticos nos diversos ecossistemas representa uma grande preocupação ambiental devido à possível interferência com os organismos que os compõe. Isto ocorre maioritariamente porque uma vez utilizados (administrados), os compostos farmacêuticos são absorvidos pelo organismo, metabolizados e excretados, sob a forma original ou de metabolitos, para os sistemas de drenagem, seguindo nos efluentes para as Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR). Uma vez nas ETAR, se estes compostos não forem totalmente removidos pelos processos de tratamento quando libertados para o meio recetor hídrico entram em contacto com ecossistemas aquáticos. De facto, e apesar da preocupação crescente relativamente à ocorrência, destino, vias de transporte e efeitos dos diversos compostos farmacêuticos, os estudos que se debruçam sobre o impacte ambiental em organismos não alvo são escassos.

É de acrescentar ainda que, a maioria dos estudos toxicológicos efetuados com o intuito de avaliar a ecotoxicidade destes compostos e do seu impacte nos ecossistemas são, são por norma, compostos por ensaios agudos, restritos em termos de duração da exposição e em relação à ação individual de cada substância, não tendo em consideração a ação de metabolitos e produtos formados nos sistemas de drenagem e nos ecossistemas, e restritos em relação á duração da exposição.

Uma possível solução para a atual situação face a esta problemática poderá passar pela criação de novas normas, que obriguem a indústria farmacêutica a ter em conta as implicações que os seus compostos apresentam para os ecossistemas aquáticos, quando combinados entre si, assim como prever os efeitos não só da substância original como também dos seus metabolitos, com organismos não alvo. Outra solução poderá também passar pelo desenvolvimento de novas técnicas de

remoção de micropoluentes como por exemplo com recurso a plantas e microrganismos, para a assimilação e degradação de compostos.

Tendo isto em consideração verifica-se que esta é uma área onde ainda existem muitos estudos por efetuar, novos métodos de remoção a desenvolver e ações de consciencialização a desenvolver junto das populações e da indústria.

**Palavras-chave:** Compostos farmacêuticos; Ecossistemas Aquáticos, Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR).

## **Abstract**

The development of modern societies leads to an increasing production of pollution side by side with a deepening of the notion of finiteness of water resources, both superficial and subterranean.

The water resources decay is a current problem closely related to environment contamination, and that can be aggravated by the effect of the waste water release on ecosystems, due to the population lack of awareness about the pollutant load daily released to the sanitation networks, namely pharmaceutical compounds.

Parallel with the development of societies pharmaceutical consumption increase, a reality in world societies. The presence of these substances in the diverse ecosystems represents a major environmental concern due to the possible interference with the ecological systems, this occurs mainly because pharmaceutical drugs are not always correctly disposed of, and because once ingested just a small percentage of their compounds is in fact absorbed by the body, the remaining amount suffers metabolization and ends up being excreted into the sewer systems, following to the Wastewater Treatment Plants (WWTP), which can not always fully remove them in their conventional treatment systems. These compounds, once released to water receptor surface bodies come into contact with aquatic ecosystems, and with the organisms that inhabit it. In fact, despite the growing concern about fate, occurrence, transport routes and effects of various drugs, studies addressing the environmental impact on non-target organisms are scarce.

It should be added that most toxicological studies carried out to assess the ecotoxicity of pharmaceutical substances and their impact on ecosystems are, as a rule, acute tests, restricted to small exposition time, and to individual action of each substance, not taking into account metabolites and later products formed in sewer systems and once present in the ecosystems. A possible solution to the current situation may be the creation of new standards that oblige the pharmaceutical industry to take into account the implications of their compounds in aquatic ecosystems when combined, as well as predicting the effects of not only, the original substance but also of its metabolites, with non-target organisms.

Another solution may also be the development of new techniques for the removal of micropollutants, such as plants and microorganisms, for the assimilation and degradation of compounds. With this in mind, this is an area where there are still many studies to be carried out, new removal methods to be developed and awareness-raising actions to be developed among populations and industry.

**Keywords:** Pharmaceutical Compounds; Aquatic ecosystems; Wastewater Treatment Plants (WWTP)

*Às professoras e coordenadoras Maria Adelaide Araújo Almeida e Patrícia Alexandra Brito Dias Palma e a todos os professores do Instituto Politécnico de Beja que me acompanharam durante todo o meu percurso académico e cujos nomes não cabem todos nesta dedicatória;*

*Aos meus pais Maria de Lurdes Calado e Fernando Calado pelo amor e apoio principalmente durante o meu percurso académico;*

*Ao meu namorado André Alexandre Palma pela paciência e positivismo, sei que nem sempre foi fácil conciliar 3 turnos, projetos e mais umas horas de tese...*

*Obrigado.*

## Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>5</b>
<b>Índice.....</b>	<b>8</b>
<b>Índice de figuras.....</b>	<b>10</b>
<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>10</b>
<b>Abreviaturas .....</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1. Introdução.....	13
1.1. Justificação do Tema.....	16
<b>CAPÍTULO II: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>17</b>
2.2. Presença de compostos farmacêuticos no meio ambiente .....	18
2.2.1. Entrada, transporte e disseminação ambiental de compostos farmacêuticos.....	22
2.2.2. Avaliação do Risco Ambiental .....	26
2.2.3. Ocorrência de compostos farmacêuticos em meio aquático .....	27
2.3 Processos de eliminação de compostos farmacêuticos .....	33
2.3.1 Processos Abióticos .....	34
2.3.2 Processos Bióticos .....	36
2.4. Exposição de compostos farmacêuticos a organismos teste .....	41
2.5. Efeitos biológicos resultantes da exposição de compostos farmacológicos e seus metabolitos em organismos teste. ....	43
2.5.1. Inibição de crescimento de culturas celulares .....	43
2.5.2. Ensaio de mortalidade e imobilização .....	43
2.5.3. Efeitos endócrinos.....	44
2.5.4. Efeitos no comportamento .....	45



<b>CAPÍTULO III: REALIDADE NACIONAL CONSUMO E DETECÇÃO EM RECUSOS HIDRICOS DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS .....</b>	<b>46</b>
3.1. Consumo de compostos farmacêuticos a nível mundial.....	47
<b>CAPÍTULO IV: CONCLUSÕES .....</b>	<b>55</b>
4.1. Conclusão .....	56
<b>Anexo 1 .....</b>	<b>59</b>
<b>Anexo 2 .....</b>	<b>60</b>
<b>Anexo 3 .....</b>	<b>61</b>
<b>Anexo 4 .....</b>	<b>62</b>
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>62</b>

## **Índice de figuras**

Figura 1 – Aplicação e destino dos compostos farmacêuticos no meio ambiente.....	21
Figura 2 - Espécies vegetais utilizadas na construção Leitos de Macrófitas.....	39
Figura 3 - Esquema de um leito com macrófitas emergentes de escoamento superficial.....	45
Figura 5 - Esquema de um leito com macrófitas emergentes de escoamento superficial, com plantas aquáticas flutuantes.....	45

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 - Principais classes de poluentes orgânicos emergentes encontradas em amostras de água.....	19
Tabela 2- Concentração média (máxima) de diclofenac em águas residuais e águas de superfície em diferentes países.....	49

## Abreviaturas

**ETAR** – Estação de Tratamento de Águas Residuais;

**LCM** – Leitos Construídos de Macrófitas;

**ETA** – Estação de tratamento de Águas;

**RA** – Responsabilidade ambiental;

**EC<sub>50</sub>** – Concentração do agente que inibe a atividade a 50% dos organismos-teste;

**UE** – União Europeia;

**CAP** – Concentração Ambiental prevista;

**CE** – Comunidade Europeia;

**POA** – Processos Oxidativos Avançados;

**ZHN** – Zonas Húmidas Naturais;

**ZHA** – Zonas Húmidas Artificiais;

**LM** – Leitos de Macrófitas;

**AEM** – Agencia Europeia dos Medicamentos;

**USEPA** – United States Environmental Protection Agency;

**LM-ES** – Leitos de Macrófitas com escoamento superficial;

**LM-ESS** – Leitos de Macrófitas com escoamento subsuperficial;

**LM-ESSH** – Leitos de Macrófitas com escoamento subsuperficial vertical;

**LM-ESSV** – Leitos de Macrófitas com escoamento subsuperficial horizontal;

**DQA** – Diretiva Quadro da Água;

**ARA** – Avaliação de Risco Ambiental;

## **CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO**

## 1.1. Introdução

Segundo alguns especialistas, a crise da água no século XXI vai muito mais para lá da sua escassez, gestão e disponibilidade, sendo resultado de um conjunto de problemas ambientais agravados por outros problemas relacionados com a economia e com o desenvolvimento social das populações e da tecnologia [1] [2]. Estes problemas refletem-se na contaminação de águas por atividades humanas. Em particular, na ocorrência de substâncias tóxicas e de compostos farmacêuticos no ambiente aquático, sendo que este último tem vindo a ser reconhecido como um dos maiores problemas nesta área tendo por esse motivo recebido a classificação de nova classe poluente ou “poluente emergente” [3].

A quantificação nas várias matrizes ambientais de compostos farmacêuticos ficou conhecida em 1977 quando *Hignite* e *Azamoff* [4], detetaram a ocorrência de ácido salicílico, em afluentes e efluentes de ETAR, uns anos mais tarde em 1990 no Reino Unido devido a um problema genético com peixes foram descobertas concentrações altas de Etinilestradiol um estrogénio em rios contaminados com águas residuais domésticas não tratadas e com efluentes de ETAR [5].

Desde então, a presença de compostos farmacêuticos no ambiente tem sido alvo de alguma preocupação na comunidade científica encontrando-se descrita na literatura científica, a nível mundial, sendo já considerada um problema e um caso de estudo. Por consequência a comunidade científica tem trabalhado para que se sensibilizem as indústrias farmacêuticas e se estabeleçam riscos relacionados com a contaminação hídrica, assim como medidas de mitigação. Esta sensibilização e pesquisa ficou em grande parte a dever-se aos avanços das técnicas analíticas desenvolvidas e disponibilizadas nos últimos anos, as quais reduziram significativamente os limites de deteção e quantificação de substâncias orgânicas em matrizes ambientais, permitindo assim a deteção e quantificação de uma vasta gama de compostos farmacêuticos presentes em baixas concentrações ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) em amostras de águas superficiais, subterrâneas, residuais, solos e sedimentos [3]. Esta contaminação ocorre não só por contaminação durante a produção mas maioritariamente após consumo. Isto porque nem sempre os medicamentos são depositados nos pontos de recolha destinados a esse fim, e porque uma vez ingeridos as suas substâncias ativas, são apenas parcialmente absorvidas pelo organismo, sendo a restante parte metabolizada e excretada para os sistemas de drenagem, seguindo nos efluentes para as ETAR que nem sempre as conseguem

remover totalmente nos seus sistemas de tratamento. Sendo assim esta uma das maiores portas de entrada dos compostos farmacêuticos para o ambiente, porém também as explorações pecuárias onde se procede ao cuidado veterinário de animais, e os lixiviados dos aterros sanitários contendo embalagens de medicamentos ou compostos farmacêuticos contribuem para esse problema [7] [8]. De facto, vários estudos têm demonstrado que os tratamentos clássicos implementados nas ETAR não conseguem remover na totalidade estes compostos emergentes[7] [9]. Tendo sido verificado que os compostos farmacêuticos são apenas parcialmente removidos pelos processos convencionais de tratamento[10].

Os processos de tratamento convencionais utilizados em ETAR, contemplam tratamentos físicos, químicos e biológicos, estes processos estão otimizados para a remoção dos poluentes em maiores concentrações como é o caso dos sólidos suspensos, matéria orgânica, microrganismos e nutrientes, revelando-se pouco eficazes para a remoção de poluentes emergentes [11]. Como consequência da baixa eficiência de remoção dos processos de tratamento, muitas destas substâncias acabam por ser descarregadas com os efluentes nos meios recetores hídricos e disseminadas pelos meios aquáticos. E embora a concentração de cada composto encontrado em amostras ambientais seja pequena ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ), para ser, só por si, considerada preocupante, de facto a enorme variedade de compostos que já foram detetados, a possibilidade de ocorrerem efeitos cumulativos (e até sinérgicos) das suas concentrações, o crescente número de ensaios que evidenciam já algumas consequências para os organismos não-alvo, associado ao grande potencial de interação bioquímica devido à própria natureza destes compostos, é motivo de grande preocupação e tema de diversos trabalhos de investigação [12]. Assim, as implicações resultantes da descarga de compostos farmacêuticos no ambiente aquático sugerem a urgente necessidade de encontrar processos complementares ou alternativos, mais eficientes e economicamente viáveis que os processos convencionais que atualmente dispomos nas estações de tratamento.

Com este propósito foi verificado que a utilização de processos de tratamento terciário ou de afinação nas ETAR, como por exemplo a utilização de processos de membranas, oxidação catalítica, ozonização ou adsorção a carvão ativado, podem permitir o aumento da eficiência de remoção final [12] [13] [14]. No entanto, a implementação e manutenção deste tipo de processos têm algumas desvantagens como é o caso da viabilidade económica, da dificuldade de tratamento dos

subprodutos obtidos durante os processos e da dificuldade de adaptação do processo a grandes caudais [15].

Assim uma solução que tem sido amplamente proposta e estudada é a utilização de meios filtrantes de baixo custo que através de processos de adsorção, uma vez que estes alcançam elevadas eficiências de remoção a custos razoáveis, e utilizam areia, argilas, compostos biosorbentes, resíduos da agroindústria, e materiais resultantes de subprodutos industriais, produtos fáceis de obter, substituir e economicamente viáveis. Um exemplo destes meios filtrantes é a utilização de sistemas de leitos construídos de macrófitas (LCM), um sistema que se tem revelado uma tecnologia adequada ao tratamento sustentável de águas residuais domésticas apresentando-se como solução de tratamento complementar ou até mesmo alternativo aos sistemas convencionais de tratamento, por ter baixo custo de instalação e manutenção e elevada eficiência de remoção de diversos tipos de poluentes orgânicos xenobióticos incluindo compostos farmacêuticos [15] [16] [17] [18] [19].

De um modo geral, os sistemas de tratamento de águas residuais com recurso a leitos de macrófitas são compostos por órgãos para tratamento preliminar, tratamento primário e tratamento secundário. Sendo que o órgão de tratamento preliminar é geralmente composto por uma grelha para remover os sólidos suspensos de maior dimensão, o tratamento primário é assegurado por um órgão de decantação e de flotação e o tratamento secundário é assegurado por um ou mais leitos de macrófitas, constituídos pelo material de enchimento, que funciona como filtro e de suporte às plantas e aos microrganismos que nelas habitam. Estes sistemas igualam e competem com os diversificados e complexos processos que são responsáveis pelas capacidades depurativas das zonas húmidas naturais, e são projetados e otimizados de modo a melhor explorar os ciclos biogeoquímicos que neles ocorrem normalmente e a eficiência de tratamento das águas residuais [20] [21] [22]. Entre os vários componentes que constituem os LCM, a matriz de suporte é um dos componentes de maior destaque e pode ser otimizada uma vez que satura e condiciona a complexa variedade de processos físicos, químicos e biológicos que ocorrem durante a depuração do efluente no sistema. Assim, a seleção de materiais com elevada capacidade para reter poluentes por adsorção, reduzida capacidade de saturação, permuta iónica ou outros processos físico-químicos é crucial para o bom funcionamento destes sistemas.

## 1.2. Justificação do Tema

Anualmente são cada vez mais utilizadas, a nível mundial, milhares de toneladas de compostos farmacológicos, sendo todos os anos produzidas e consumidas maiores quantidades de compostos farmacêuticos quer em habitações domésticas quer em ambiente hospitalar, (como é possível ver no *Gráfico 1*) [23]. Sendo que são cada vez mais frequentes os estudos de rastreio farmacológico em águas quer sejam estas afluentes ou efluentes de ETAR ou até mesmo águas para consumo humano (*Anexo 3; Anexo 4*).

Contudo apesar dos novos estudos feitos no sentido de apurar os riscos desta nova classe de poluentes no meio, verifica-se ainda um desinteresse generalizado por parte da população para estas questões e consequentemente a legislação surge quando os efeitos nefastos já são notórios.

Assim seguindo o anterior trabalho produzido no âmbito do estágio da Licenciatura em Engenharia do Ambiente esta dissertação de mestrado tem como objetivo abordar o tema da contaminação aquática por compostos farmacêuticos, continuando o ciclo dos compostos farmacêuticos após consumo e entrada nas ETAR, dando conhecimento das consequências da libertação dos mesmos para o meio hídrico, da atual situação em Portugal face a esta nova classe de poluentes assim como abordar algumas técnicas de remoção dos mesmos em meio hídrico. De forma a que este tema seja cada vez mais reconhecido pela população Portuguesa como um problema com fim à vista caso todos trabalhem no sentido de mitigar as possíveis consequências um pouco por todos os ecossistemas de todo o mundo.

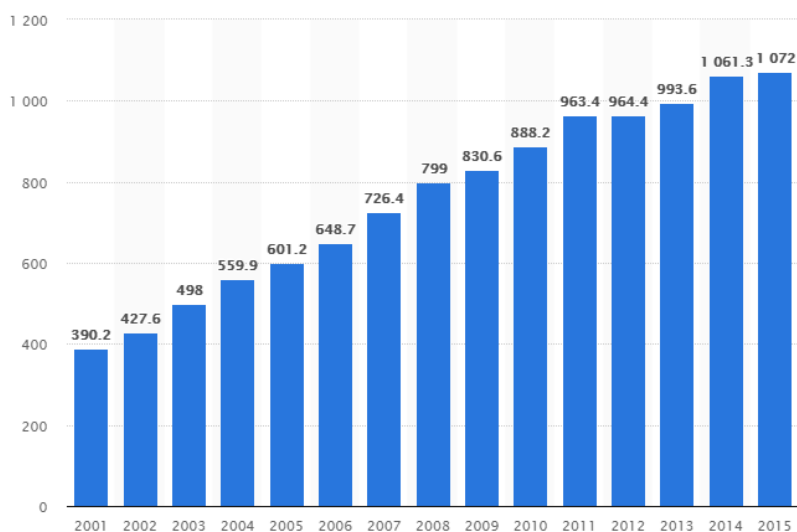


Gráfico 1 - Receitas do mercado farmacêutico mundial de 2001 a 2015  
(em milhões de dólares)

Fonte: [26]



## **CAPÍTULO II: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

## **2.2. Presença de compostos farmacêuticos no meio ambiente**

O uso de compostos farmacêuticos pelos seres humanos remonta há já algumas décadas, tendo aumentado o seu consumo, tanto em termos de variedade de compostos farmacêuticos, como de dosagem utilizada [26]. Paralelamente, o avanço da ciência permitiu que o número de patologias tratáveis com recurso a estes compostos aumentasse, o que por um lado é um aspeto positivo para a população por outro lado representa uma consequência negativa para o ambiente. Uma vez que o aumento do seu uso não foi acompanhado por uma tomada de consciência de que estas substâncias são agentes químicos, cuja utilização resulta inevitavelmente na sua libertação para o meio ambiente quer após ingestão e metabolização pelos consumidores quer do despejo incorreto dos mesmos na rede de drenagem ou através dos resíduos domésticos depositados em aterro [27].

Atualmente só a nível europeu encontram-se disponíveis no mercado mais de 3000 princípios ativos e à semelhança do que acontece para outros poluentes orgânicos, a fonte de contaminação dos ecossistemas pelos agentes terapêuticos é primordialmente antropogénica [3]. Uma vez que os compostos farmacêuticos têm diferentes propriedades, e podem ou não ser excretados na mesma forma química que foram ingeridos, a contaminação dos ecossistemas por estes ocorre de forma contínua e não controlada [28]. Apesar dos estudos mais recentes indicarem que as concentrações destes compostos em amostras de água natural (rios, lagos, lençóis freáticos, oceanos) são reduzidas [28] [29] [30] [31] são várias as referências bibliográficas que demonstram que uma vasta gama destes compostos são persistentes e ubíquos no meio ambiente com efeito, é do conhecimento da comunidade científica que os compostos farmacêuticos são compostos orgânicos bioativos com elevada atividade farmacológica que podem sofrer bioacumulação numa grande variedades de organismos [3].

O processo de eliminação de compostos farmacêuticos a partir do organismo dá-se normalmente após a sua ingestão e biotransformação, assim o destino mais comum dos resíduos farmacológicos e dos seus metabolitos assenta nas águas residuais. Como consequência, inúmeros compostos orgânicos e sintéticos têm sido cada vez mais encontrados em águas de superfície. De facto a dispersão aquática destes compostos é tal que existe um número crescente de trabalhos científicos que demonstram que alguns compostos são encontrados a quilómetros do seu local de lançamento, o que demonstra uma circulação global de compostos farmacêuticos [32].

Este fenômeno levou os investigadores a terem necessidade de classificar esta nova fonte de poluição, assim como de investigar as consequências para o meio ambiente e para a saúde humana da ingestão involuntária por parte da população nos sistemas de distribuição de água e nascentes [3] [28]. Entre as substâncias que podem ser encontradas neste novo grupo de contaminantes além dos compostos farmacêuticos estão os pesticidas, os protetores solares, as microfibras, os microplásticos, entre outros [33]. Na *Tabela 1*, estão apresentadas as principais classes de poluentes orgânicos emergentes, segundo Silva e Collins, entre eles podemos encontrar antibióticos, analgésicos, drogas de uso psiquiátrico hormonas entre outros [34] [35].

*Tabela 1 - Principais classes de poluentes orgânicos emergentes em amostras de água*  
Fonte: [35]

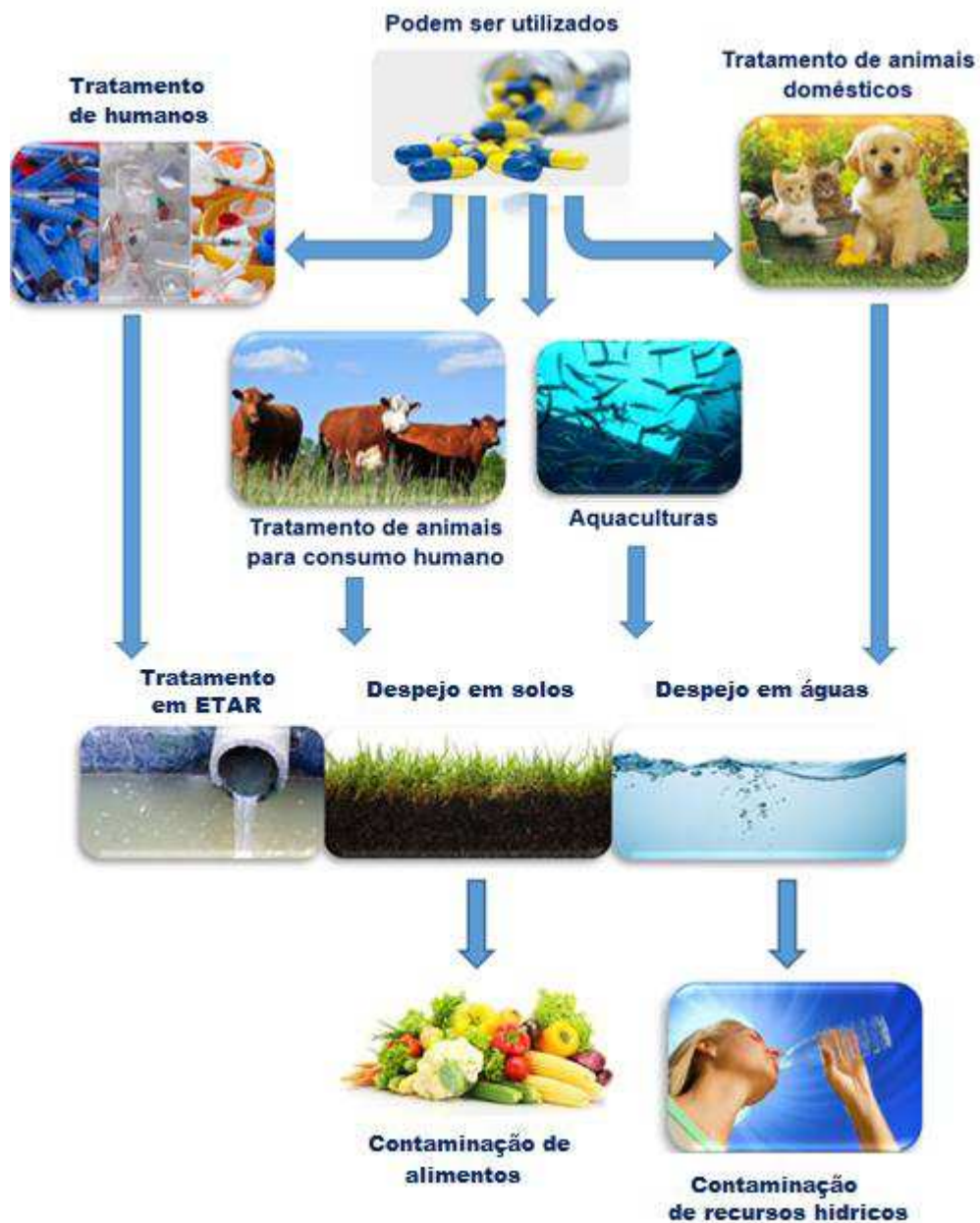
<b>Classe</b>	<b>Exemplos</b>
Antibióticos (uso humano ou veterinário)	clorotetraciclina, eritromicina, sulfametoxazol, lincomicina, trimetoprim
Analgésicos e anti-inflamatórios	diclofenac, paracetamol, cetoprofeno, acetaminofeno, ibuprofeno
Drogas de uso psiquiátrico	diazepam, fluoxetina, carbamazepina, paroxetina
Reguladores lipídicos e seus metabólitos	benzafibrato, ácido clofíbrico, ácido fenofíbrico
$\beta$ -Bloqueadores	atenolol, propranolol, metoprolol, betaxolol
Meio de contrastes de raios-X	iopamidol, diatrizoato, lopromida, lomeprol
Hormonas	etinilestradiol, desogestrel, mestranol
Fragâncias	almíscares nitrados, policíclicos e macrocíclicos
<b>Protetores solares</b>	benzofenonas, parabenos
<b>Repelentes de insetos</b>	N, N-dietiltoluamida

Para além dos compostos farmacêuticos de utilização terapêutica exclusivamente humana, existe também a possibilidade de o ambiente aquático estar contaminado por compostos de utilização veterinária e drogas ilícitas (cocaína, heroína entre outras) [36]. E se é possível fazer uma estimativa da libertada para o meio pelo número de vendas de medicamentos de uso humano de prescrição e venda livre, de forma a fazer um balanço dos compostos farmacêuticos mais vendidos, no que toca aos compostos de uso veterinário e drogas ilícitas é difícil ou

quase impossível de controlar e quantificar a sua libertação para o meio ambiente uma vez que não existe registo de consumo.

Assim de forma a avaliar e entender as concentrações presentes nos ecossistemas aquáticos, assim como a estrutura de cada composto e as consequências desses mesmos compostos no meio é necessário conhecer a origem da contaminação. Um dos fatores importantes a ter em consideração para a avaliação desta problemática é a diversidade e conhecimento das fontes de contaminação [37]. Neste aspeto as ETAR são consideradas como a principal fonte de entrada de compostos farmacêuticos de uso humano, drogas ilícitas e outros compostos sintéticos no meio ambiente, e facilitam em parte a quantificação de substâncias uma vez que reúnem os resíduos excretados pela população não só habitacionais como hospitalares numa só rede de drenagem [38].

E uma vez que os medicamentos são formulados para serem persistentes, as suas substâncias ativas/compostos nem sempre são totalmente degradados nas redes de drenagem antes de entrarem na ETAR, tornando-se mais fácil fazer a sua quantificação a montante, uma vez que os tratamentos convencionais das ETAR apesar de não removerem a totalidade destes compostos removem uma parte, comprometendo a sua quantificação a jusante do tratamento. A restante parte não degradada nem removida pelos processos de tratamentos é libertada para o meio recetor hídrico, podendo ser novamente consumida quando captada em reservatórios de água superficial, lagos, rios e águas subterrâneas. Isto leva a uma espécie de círculo vicioso, tal como se pode observar no Esquema 1 na página seguinte. O esquema ilustra a aplicação de compostos farmacêuticos a nível humano e veterinário, podendo depois seguir para tratamento nos sistemas de drenagem, sofrer lixiviação nos solos no caso de explorações pecuárias e uso veterinário, e até mesmo contaminar diretamente recursos hídricos no caso das aquaculturas. O esquema ilustra também a contaminação de água e alimentos pois caso não sejam totalmente removidos pelos sistemas de tratamento, ou despejados nos solos e águas se assimiláveis os compostos farmacêuticos podem sofrer bioacumulação nas plantas e animais e eventualmente sofrer *biomagnificação*, na cadeia trófica onde os últimos consumidores serão os mais afetados, neste caso o Homem.



Esquema 1 - Aplicação e destino dos compostos farmacêuticos no meio ambiente

### **2.2.1. Entrada, transporte e disseminação ambiental de compostos farmacêuticos**

A entrada de compostos farmacêuticos no ambiente pode ocorrer de duas formas, por contaminação direta ou por consumo. A contaminação direta é feita por despejo direto do medicamento na sua forma original, quer por deposição no lixo comum, quer por despejo nos sistemas de drenagem, enquanto que a contaminação indireta ocorre por descarga de efluentes residuais que contenham compostos farmacêuticos outrora consumidos, ou por lixiviados de aterros sanitários que contenham compostos farmacêuticos.

Apesar do conhecimento da rota dos compostos farmacêuticos no ambiente ainda seja difuso e pouco claro, é sabido que a entrada destes compostos em meio hídrico dá-se principalmente de forma indireta, por descarga de efluentes. Estas descargas são feitas por parte das ETAR, através da excreção de medicamentos pela urina e fezes. Isto ocorre porque uma vez consumidos e absorvidos pelo organismo, os compostos presentes nos medicamentos são sujeitos a reações metabólicas, onde são parcialmente “degradados” e gerados novos compostos pelo metabolismo. De um modo geral, dependendo do fármaco, 40 a 90% do composto pode ser excretado na forma não modificada [37].

Uma vez na ETAR a complexidade química de cada composto faz com que a taxa de remoção nas instalações varie de composto para composto[29] [39]. Este facto conduz a uma grande preocupação, no que diz respeito, ao potencial impacto sobre os ecossistemas e na saúde humana [8].

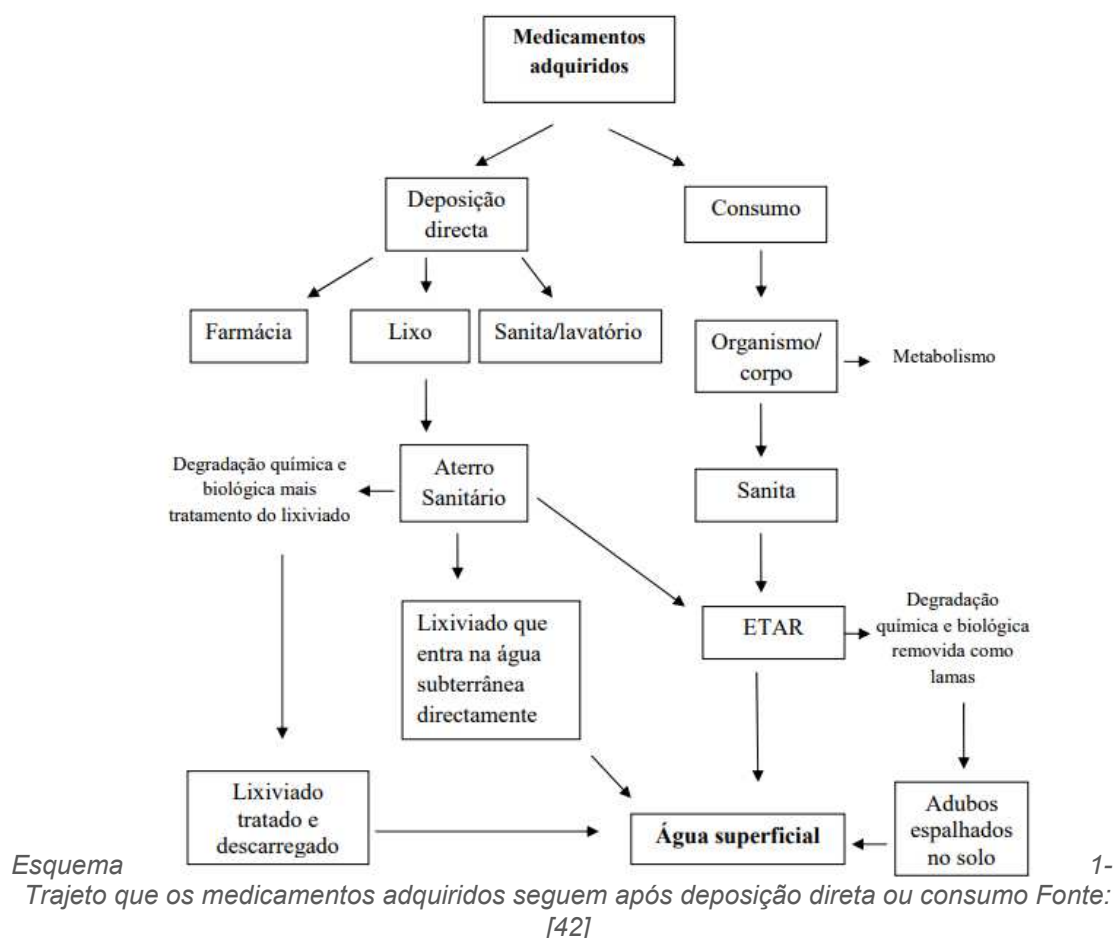
A questão dos metabolitos no ambiente é igualmente importante, uma vez que o fenómeno da metabolização visa a alteração da estrutura química das substâncias, de modo a favorecer a sua eliminação, regra geral pelo aumento da hidrosolubilidade. Assim, é de esperar que a contaminação do ambiente aquático não ocorra maioritariamente por intermédio do composto farmacêutico original, mas sim por um sem número de compostos que derivam da substância inicialmente administrada. Estes metabolitos são muitas das vezes, desprovidos de qualquer ação biológica, no entanto, alguns são ativos do ponto de vista farmacológico, e podem possuir atividade similar à do composto farmacêutico que lhe deu origem podendo interferir com organismos não alvo.

As ações farmacológicas que os compostos exercem podem também diferir de humanos para animais, e se atendermos a que este processo de metabolização varia de espécie para espécie, podemos assumir que os metabolitos formados pelos

humanos podem ser diferentes daqueles que os organismos selvagens produzem [40], sendo esta a razão pela qual a previsão do efeito global deste tipo de agentes no ambiente ser extremamente complicada.

Os compostos podem também exercer efeitos sinérgicos entre si quando combinados no meio, ou seja, podem reagir entre si formando novas substâncias diferentes das que lhes deram origem [41].

A interação dos resíduos de compostos farmacêuticos com o ambiente pode também ser de outro tipo. Estes compostos podem sofrer diluição (o que explica a sua baixa concentração no ambiente aquático em comparação com a concentração inicial), adsorção a materiais inertes, depósito em sedimentos, hidrólise, foto-oxidação pela luz solar e degradação microbiológica, com consequente surgimento de novas estruturas, com efeitos biológicos potencialmente distintos. Pelo exposto, é fácil verificar que o estudo, a avaliação e a predição dos efeitos destes resíduos no ambiente é difícil, moroso e dificultado pelo grande número de variáveis que podem influenciar decisivamente a resposta tóxica resultante.

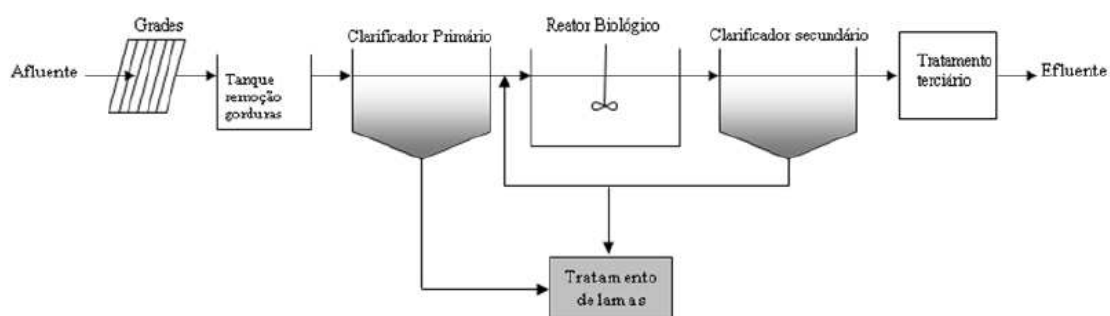


O *Esquema 2* sugere possíveis caminhos para os compostos farmacêuticos, quando eliminados para o meio ambiente. Representando as duas formas de contaminação, direta por despejo em solos ou meio hídrico através de efluentes da indústria farmacêutica, e indireta por consumo, onde a entrada de compostos se dá por exceção e sedimentação. Por observação do *Esquema 2* é possível concluir que qualquer que seja o caminho percorrido pelo composto farmacêutico desde a sua produção ou aplicação, este irá encontrar um curso de água superficial ou subterrânea onde poderá voltar a ser consumido uma vez captado por uma estação de tratamento de água (ETA). Esta possível rota realça a importância de um tratamento eficaz nas ETAR.

As ETAR recebem diariamente grandes quantidades de efluente residual, tendo por objetivo realizar o tratamento do efluente que recebe, estando dimensionadas para remover essencialmente matéria orgânica, gorduras e alguns patogênicos, não estando preparadas para remover a quantidade de resíduos farmacêuticos diariamente lhe afluem na rede de esgotos [31] [8].

Os tratamentos convencionais realizados nas ETAR (*Esquema 3*), de uma forma geral, podem compreender os seguintes processos: pré-tratamento (gradagem, desgorduramento e desarenação), tratamento primário (homogeneização, regulação de pH, floculação, flotação floculação e sedimentação), tratamento secundário (degradação biológica e decantação) e em alguns casos, tratamento terciário (desinfecção ou remoção de nutrientes) [39] [31] [39].

*Esquema 3 - Sistema de tratamento convencional de uma ETAR*  
Fonte: [147]



Existindo uma multiplicidade de fatores que podem influenciar significativamente as eficiências de remoção dos contaminantes habituais e dos compostos farmacêuticos, tais como, as propriedades físico-químicas do composto,



a fotossensibilidade, a biodegradabilidade , a lipofilicidade, a volatilidade e a solubilidade em água [29], as condições climáticas e as condições operacionais do processo de tratamento (tempo de retenção de sólidos, tempo de retenção hidráulica)[39]. Infelizmente os tratamentos convencionais das ETAR não conseguem eliminar grande parte dos compostos farmacêuticos que a elas chegam, estando maioritariamente dimensionadas para a remoção de matéria orgânica e alguns patogénicos.

De acordo com *Richardson et al.* [30], nas ETAR há três destinos possíveis para qualquer composto farmacêutico individual:

- Ser biodegradado na sua totalidade, uma vez na rede de drenagem caso este seja biodegradável;
- Não ser de todo degradado, e caso seja lipofílico resistir ao tratamento, e posteriormente entrar em contacto com o ambiente como por exemplo através de adubos ou da deposição em aterro no caso de lamas ativadas;
- Não ser de todo degradado e, caso seja hidrofílico seguir no efluente tratado, atingir o ambiente aquático que se encontra a jusante da ETAR e eventualmente fazer parte da água para consumo.

Tendo em conta que maioritariamente a grande parte dos compostos farmacêuticos não é biodegradável e resiste aos tratamentos que lhe são aplicados, é possível afirmar que as ETAR representam a principal via de entrada destes compostos no ambiente, constituindo pontos de contaminação bem definidos, pontos esses que devem ser monitorizados, de forma a avaliar não só a eficiência de remoção de compostos e por sua vez estudar o seu impacto e risco ambiental nas águas de superfície e nas águas subterrâneas, mas também de forma a melhorar o processo fazendo as correções necessárias [31].

### 2.2.2. Avaliação do Risco Ambiental

A avaliação do risco ambiental permite determinar a probabilidade de ocorrência de um determinado evento causar danos no ambiente e na saúde humana. A importância do impacto ambiental dos compostos farmacêuticos prende-se principalmente com o facto de a sua elaboração ser feita com o intuito de obter efeitos biológicos em organismos alvo, o qual pode ser replicado a outros seres presentes no meio ambiente.

Na UE a avaliação de potenciais riscos ambientais é efetuada sob ação da Agência Europeia de Medicamentos - AEM e divide-se em duas fases [42] [43] [44], como se pode observar no *Esquema 4 do Anexo 1*.

Na primeira fase de avaliação, é feito o cálculo da concentração ambiental prevista (CAP) e estima-se a exposição do meio ambiente a um determinado medicamento (num conjunto dos seus compostos ou substâncias), independentemente da sua via de administração, metabolismo, forma farmacêutica e excreção [43] [45] e dependendo da concentração do metabolito, a avaliação do risco pode prosseguir para a segunda fase ou terminar. Caso a sua concentração seja superior a 10% a avaliação de risco procede para a segunda fase [46], caso não seja é dada por terminada. Finalmente numa segunda fase é feita a avaliação do destino, efeitos do medicamento no ambiente assim como o efeito dos seus metabolitos [47]. Assume-se também a quantidade de compostos farmacêuticos utilizada por ano, e se existe ou não biodegradação ou retenção de medicamentos nas ETAR [44].

Em Portugal para a avaliação destes danos recorre-se à legislação em vigor: *Decreto-Lei n.º 147/2008, de 29 de Julho* (Diploma da Responsabilidade Ambiental), alterado pelos *Decretos-Lei n.ºs 245/2009, de 22 de Setembro, 29-A/2011, de 1 de Março, 60/2012, de 14 de Março, e 13/2016, de 9 de Março*, estabelece o regime jurídico da responsabilidade por danos ambientais e transpõe para a ordem jurídica interna a *Diretiva 2004/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 21 de Abril*.

Nestes documentos encontram-se abrangidos pelo regime de Responsabilidade Ambiental (RA) os danos e respetiva ameaça à água, solo e espécies e habitats protegidos [39]. Tornando obrigatório e necessário a avaliação dos riscos associados à presença de resíduos de medicamentos no meio ambiente. Considerando importante, após a introdução e registo no mercado de um novo medicamento, demonstrar que este não apresenta impactes sobre o meio ambiente,

através da avaliação de riscos ambientais, da farmacologia, do perfil farmacocinético e do perfil toxicológico.

Assim o perfil toxicológico é feito tendo em conta os dados recolhidos durante a avaliação, dados esses que servem não só de base para estimar possíveis efeitos adversos da exposição de resíduos farmacológicos nos seres humanos [47] mas como também para que seja possível para os investigadores, identificarem quais os compostos farmacêuticos potencialmente perigosos quando libertados no meio ambiente. E apesar dos dados disponíveis na literatura serem insuficientes, e a ocorrência desses resíduos em águas superficiais e subterrâneas demonstrar uma necessidade de determinar os efeitos tóxicos desses compostos frente ao meio ambiente nomeadamente em meio aquático [48] o número de estudos tem tendência a aumentar o que por consequência irá fornecer mais dados.

### **2.2.3. Ocorrência de compostos farmacêuticos em meio aquático**

Tal como dito anteriormente a entrada dos compostos farmacêuticos no ambiente hídrico pode ocorrer por duas maneiras, contaminação direta ou indireta. De forma direta feita pela indústria farmacêutica por contaminação através dos seus efluentes, e de forma indireta, quer por descarga de efluentes residuais provenientes de estações de tratamento no meio recetor aquático, quer por lixiviação de solos contaminados com compostos farmacêuticos. Porém independentemente da fonte é praticamente certo que os resíduos contaminarão algum meio aquoso, seja este um lençol freático, um lago, um rio ou até mesmo um oceano.

Em relação á contaminação via ETAR, esta depende da concentração inicial presente e das taxas de remoção obtidas durante os processos de tratamento. Existem vários estudos publicados na literatura científica, realizados a nível mundial, confirmam entre outros a ocorrência de Diclofenac, Ibuprofeno e Paracetamol em maiores quantidades em águas residuais de ETAR e em águas de superfície apontando variações nas taxas de remoção dos processos de tratamento das ETAR [7] [49].

Por exemplo a concentração máxima registada de Diclofenac numa ETAR da Coreia do sul foi de  $0,392 \mu\text{g L}^{-1}$  para o afluente e  $0,216 \mu\text{g L}^{-1}$  para o efluente indicando uma taxa de remoção na ordem dos 45% porém noutra ETAR do mesmo país foram encontradas concentrações de  $2,59 \mu\text{g L}^{-1}$  para o afluente e  $1,97 \mu\text{g L}^{-1}$  para o efluente e o que significa que apenas houve uma eficiência de remoção na ordem dos 24%, o que pode sugerir uma diminuição de eficiência de remoção com

o aumento da concentração, porém podem existir inúmeros fatores que interferem com a eficiência de remoção dos compostos nas ETAR, como é o caso das condições atmosféricas a que o afluente está sujeito, as reações que o composto pode sofrer durante o transporte nos sistemas de drenagem, o tipo de tratamento utilizado nas estações de tratamento. Todos estes fatores contribuem para que haja alguma dificuldade em monitorizar, avaliar a ocorrência, e estabelecer uma relação de eficiência de remoção destes compostos quando libertados para o meio recetor hídrico.

Para além destes fatores pode também existir a possibilidade da já existência do composto no meio recetor quando libertado o efluente da ETAR contribuindo assim para uma maior concentração a jusante do local de descarga. Pois além da via de entrada no ambiente preferencial ser por intermédio das águas residuais, o solo pode ser também uma importante fonte de resíduos de origem medicamentosa, por escorrência. Podendo a contaminação de ambientes aquáticos pelos solos ocorre diretamente pela deposição de estrume contaminado, como fertilizante.

Assim a passagem destes compostos a partir do solo para a água pode ocorrer por intermédio de processos como a lixiviação e a contaminação do aquífero, tendo maior ou menor impacto na flora e fauna aquáticas dependendo das suas características. Tal é demonstrado por um estudo conduzido por *Hamscher et al.* [51] os autores determinaram a presença de antibióticos persistentes como a tetraciclina e a Clortetraciclina, em solos fertilizados com estrume líquido. Em termos gerais, os autores encontraram níveis significativos destes antibióticos no solo por exemplo no caso da tetraciclina, onde foram encontradas diferentes concentrações em diferentes profundidades, existindo a tendência de aumento de concentração com a profundidade, neste caso a maior concentração média encontrada foi de  $198,7 \mu\text{g Kg}^{-1}$  a 10 a 20 cm de profundidade.

Já para o caso da Clortetraciclina, foram encontradas concentrações similares em todas as camadas analisadas:  $4,6$  a  $7,3 \mu\text{g Kg}^{-1}$ . Sendo possível assim concluir que diferentes compostos tem diferentes formas de atuar no meio, podendo algumas assumir-se como compostos persistentes de dispersão distinta que se acumulam e outras sofrer uma dispersão homogénea não sofrendo acumulação e sim degradação.

### **2.1.3.1. Impacte ambiental de compostos farmacêuticos na flora e fauna aquáticas**

O ambiente aquático é altamente complexo e diverso, e compreende vários tipos de ecossistemas dentre os quais se encontram rios, lagos, estuários, mares e oceanos. Todos esses ecossistemas são produtos dinâmicos de interações complexas entre os componentes bióticos e abióticos característicos de cada um deles.

As propriedades físicas e químicas dos ecossistemas aquáticos podem afetar significativamente a atividade biológica e o impacto dos agentes químicos, uma vez que a vulnerabilidade do ambiente aquático às substâncias químicas depende de vários fatores, dos quais as propriedades físicas e químicas dos contaminantes e dos produtos resultantes de sua transformação, da concentração dos contaminantes no ecossistema e da duração e do tipo de descarga dos contaminantes, das propriedades do próprio ecossistema, da resistência à presença de agentes externos e da localização do ecossistema em relação ao local de descarga dos contaminantes [52].

Para o caso do contaminante aquático ser um composto farmacêutico, independentemente da via de entrada este irá ter um efeito na vida aquática local, podendo ter ou não consequências de maior para o meio, sendo assim pertinente avaliar os seus efeitos na fauna aquática durante a sua produção. Para tal é necessário conhecer as características dos compostos farmacêuticos quando formulados pois todos possuem diferentes moléculas com diferentes complexidades, funcionalidades, propriedades biológicas e físico-químicas.

Um composto farmacêutico é desenvolvido tendo em conta vários fatores tais como a sua função e atividade biológica, a sua estrutura química, o seu modo de ação, a sua resistência à degradação química e metabólica [53]. Sendo que, de um modo geral são as características resistentes que os tornam exceccionalmente perigosos quando despejados em meio aquoso. Algumas dessas características são a atividade biológica específica, a lipofilicidade ou capacidade de determinada substância ou composto se dissolver em lípidos e a resistência à degradação. Quando combinadas estas características podem potenciar a bioacumulação e persistência no meio terrestre e aquático, devido sobretudo, no caso da lipofilicidade, da sua capacidade de atravessar as membranas celulares [54].

As classes farmacêuticas que devido às suas propriedades requerem mais atenção relativamente à ecotoxicidade quando libertados em meio aquoso são entre

outros, os antibióticos, os medicamentos oncológicos, as hormonas, os antidepressivos e os anti-helmínticos [53]. Tanto em relação às suas substâncias originais, como dos metabolitos gerados no organismo de atuação e também dos produtos de degradação ambiental [55].

Face à intensa pesquisa realizada sobre esta matéria, pode afirmar-se que o uso de medicamentos e dos seus compostos interfere com os ecossistemas, sobretudo nos aquáticos, uma vez que o meio hídrico é o principal meio de destino final para a maioria dos resíduos humanos [55]. A questão que mais se coloca é até que ponto estas moléculas podem exercer efeitos negativos, uma vez que as concentrações encontradas no ambiente sejam elas de princípio ativo, metabolitos ou de excipiente (produto de suporte ao princípio ativo), apresentam normalmente valores baixos [53].

A este propósito *Kümmerer* [54] afirma que os compostos farmacêuticos são contaminantes do solo e da água e que têm um efeito negativo subtil nos organismos aquáticos e no próprio ser humano. Este autor também afirma que apesar de existir um número elevado de estudos publicados na última década sobre esta matéria, os mesmos continuam a ser escassos para uma avaliação meticulosa dos riscos e consequente gestão dos riscos, sabendo-se assim que existem interferências com organismos não alvo, porém difíceis de estudar e avaliar.

Também *Henschel et al.* [56] analisaram neste contexto o risco ambiental de entre outras substâncias, do paracetamol e de dois dos seus metabolitos. Para tal os autores utilizaram uma relação denominada  $EC_{50}$ , que corresponde à concentração do agente tóxico que inibe a atividade a 50% dos organismos-teste, após um determinado tempo de exposição, tendo sido para tal utilizadas algas, o microcrustáceo *Daphnia magna*, embriões de peixe e bactérias luminescentes. Os autores concluíram que a *Daphnia magna* é de todos os organismos teste o mais sensível ao paracetamol quando nas mesmas quantidades que para os restantes organismos, tendo assim provado ser um bom exemplo organismo de estudo.

*Hernando et al.* [57] classificaram os compostos farmacêuticos de acordo com as  $EC_{50}$  associando-os a diferentes classes de risco para os organismos aquáticos estabelecendo assim termos de comparação [58]. Concluindo que para uma  $EC_{50} < 1 \text{ mg L}^{-1}$ , a substância ou composto é considerada “muito tóxica”, já para uma  $EC_{50}$  entre 1 e  $10 \text{ mg L}^{-1}$ , o composto é considerado “tóxico”, e para uma  $EC_{50}$  de  $10\text{-}100 \text{ mg L}^{-1}$ , o composto recebe a classificação de “nocivo”.

Sendo que compostos com uma  $EC_{50} > 100 \text{ mg L}^{-1}$  não seriam classificados, porque se entendeu que não representavam efeitos tóxicos para determinados grupos taxonómicos, tais como algas, invertebrados e peixes.

Também *Wollenberger et al* [59] investigaram as toxicidades aguda e crónica com o microcrustáceo *Daphnia magna* para nove antibióticos, nomeadamente para os compostos: Oxitetraciclina, Sulfadiazina, Tetraciclina e Tilosina.

Outros estudos [60] [61] [62] avaliaram o potencial de impacto da presença de compostos farmacêuticos no meio ambiente, com estudos sobre o destino ambiental e efeitos causados em organismos aquáticos endógenos aos sistemas de descarga.

*Stuer-Lauridsen et al.* [63] realizaram estudos de análise de risco ambiental para 20 classes farmacêuticas mais utilizadas na Dinamarca, de entre eles, analgésicos, estrogénios e anti-inflamatórios.

*Jones et al.* [64] apresentaram uma análise de risco ambiental para 25 das 20 classes farmacêuticas mais utilizadas no Reino Unido.

Já *Crane, Watts e Carlsson* [65] afirmaram, que é do conhecimento científico que os vertebrados aquáticos são altamente sensíveis a contaminações aquáticas, particularmente através da exposição a compostos farmacêuticos, sejam eles despejados diretamente nos cursos de água ou resultantes do consumo oral e metabolização. Concluindo no seu estudo, que a exposição de alguns peixes a quantidades mínimas (na ordem dos  $0,005 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ ) a alguns compostos farmacêuticos como o caso de hormonas aumenta o tempo de desenvolvimento embrionário [66]. Os mesmos autores concluíram também que determinadas espécies de peixes já apresentam características de intersexo a jusante das ETAR devido à exposição aos estrogénios.

Todos estes estudos deram o seu contributo para entender como se processam os mecanismos de absorção de compostos farmacêuticos em meio aquático assim como as suas consequências para os organismos que lá vivem, de forma a ser possível descobrir formas de mitigar as consequências da libertação destes compostos para o ambiente. Contribuindo assim para um alerta na comunidade em relação a presença destes compostos no ambiente associando e evidenciando os seus efeitos, sugerindo que se devam tomar ações preventivas ao nível do controlo da sua libertação, evitando ao máximo o seu contacto com o meio ambiente.

### **2.1.3.2. Mitigação das consequências do Impacte ambiental dos compostos farmacêuticos na flora e fauna aquáticas**

Para mitigar os efeitos associados à libertação compostos farmacêuticos no meio aquático foi criado o Estatuto do Medicamento, com a criação do *Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto*, marcando uma profunda mudança no sector do medicamento, designadamente nas áreas do fabrico, controlo da qualidade, segurança e eficácia, introdução no mercado e comercialização dos medicamentos para uso humano.

Este decreto de lei torna obrigatória a obtenção de autorização de introdução no mercado de qualquer medicamento, assim como apresentação dos fundamentos que justifiquem medidas preventivas ou de segurança, que mencionem não só as condições de armazenamento e administração do medicamento, mas também a forma como este deve ser feita a deposição final do mesmo como resíduo. O decreto torna também obrigatório o “Resumo das Características do Medicamento” (RCM), um documento exigido para a identificação do produto, que necessita de mencionar as precauções especiais para a eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos resíduos derivados desses medicamentos, caso existam. Consequentemente a rotulagem da embalagem tem que mencionar a mesma informação constante no RCM, bem como referência ao sistema apropriado de eliminação.

O “estatuto do medicamento” diferencia também o acondicionamento dos medicamentos em primário e secundário, sendo o acondicionamento primário referente a recipientes ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto com o medicamento, enquanto que o acondicionamento secundário se refere à embalagem exterior que sirva de suporte ao primário.

Desta forma a União Europeia (UE) exige uma avaliação dos riscos potenciais a nível ambiental para aprovação de novos produtos farmacológicos de uso humano ao mesmo tempo que decorre a habitual avaliação ao nível da segurança humana e eficácia terapêutica. Contudo é consensual entre os reguladores e a indústria que os benefícios terapêuticos de um novo fármaco possuem uma importância ética superior às questões ambientais e que, por conseguinte, estas últimas não podem impedir a sua aprovação. Assim caso haja incertezas quanto ao seu impacto ambiental, a sua aprovação não pode significar o fim, mas a continuação da avaliação de certos aspetos relacionados com a exposição ou efeitos a longo prazo [43].



### 2.3 Processos de eliminação de compostos farmacêuticos

Se durante um ano 300 pessoas adquirirem medicamentos, para si ou para alguém sob sua dependência, 76,3% das mesmas vai deixar de tomar e/ou terá sobras de algum medicamento adquirido, isto é anualmente cerca de 76,3% das pessoas gera resíduos de medicamentos [67]. Tendo em conta que existem aproximadamente 10,32 milhões de pessoas em Portugal, é possível ter uma ideia da quantidade de resíduos de medicamentos gerados pela população portuguesa, não contanto com farmácias, centros de saúde e hospitais [68].

Os medicamentos sem uso são vistos como um problema, não só devido ao peso económico que representam, como também pelos problemas ambientais que podem provocar [69]. É com esta justificação que as sociedades se movem no sentido de promover uma boa gestão deste tipo de resíduos, tentando sobretudo evitar a sua produção e promovendo a sua recolha e eliminação eficaz.

De forma a mitigar as consequências da libertação e contaminação por compostos farmacêuticos a nível legislativo, na UE, foi criado o artigo 127 b da *Diretiva Europeia 2004/27/EC, de 31 de Março* [70], que diz que os estados membros devem providenciar um sistema apropriado de recolha de produtos medicinais que não são usados ou que se encontrem fora da validade.

Numa análise pós diretiva, *Taylor e Pourmac* [71] descrevem que 20 de 28 países europeus já têm um sistema de gestão de resíduos de medicamentos implementado, sendo que destes, 11 têm por base a rede de farmácias. Os mesmos autores descrevem também que oito incidem apenas nos resíduos de origem doméstica, sete também incluem lares de idosos e quatro também incluem hospitais. É nesse sentido que vão surgindo estudos com o objetivo de identificar o porquê da geração dos resíduos de medicamentos, bem como o comportamento das populações na deposição dos mesmos e as razões que estão por detrás desses comportamentos. Por exemplo, num estudo realizado em Portugal, a 281 indivíduos entrevistados em farmácias e residentes na península de Setúbal, quando questionados sobre o destino que seguem os medicamentos e embalagens entregues na farmácia, a maioria (70%) diz desconhecer qual é o seu destino, com 15,2% a referir a reciclagem total e 7,6% a incineração. Mais de metade dos inquiridos (64,7%) indicou que poderiam surgir problemas de “contaminação da natureza, águas, rios ou solos” quando se depositam esses medicamentos no sistema de drenagem de águas residuais, contudo, esta perceção diminui quando a

colocação desses resíduos é feita no caixote do lixo comum (41,7%) [72]. Deste modo, cada consumidor é também um produtor de resíduos, com um papel importante e o seu comportamento depende de várias variáveis como a sua cultura, motivação, educação ou informação, o que faz com que vários países inclusive Portugal tenham já adotado vários métodos de recolha e informação de forma a reduzir a presença e consequentemente o impacto que estes resíduos possam ter no ambiente.

É necessário educar as populações para a sensibilidade deste tema prevenindo o agravamento da contaminação dos solos e dos recursos hídricos, e ao mesmo tempo é necessário procurar soluções para a mitigação das consequências da contaminação já existente, através de processos de eliminação tanto em solos como na água.

### **2.3.1 Processos Abióticos**

Os processos abióticos envolvem formas de degradação de matéria que não utilizam organismos, como é o caso da fotodegradação, hidrólise, oxidação com recurso a radicais livres e adsorção (um dos métodos bastante aplicado nas ETAR).

#### **2.3.1.1. Oxidação**

O número de compostos farmacêuticos sensíveis a reações de oxidação ou redução é extenso. As reações de oxidação são prejudiciais e causam problemas de estabilidade ao nível dos compostos ativos. Quimicamente, a oxidação envolve a perda de eletrões de um átomo ou de uma molécula. Cada eletrão perdido é aceite por outro átomo ou molécula, de tal modo a promover a redução do átomo ou molécula recipiente. O processo oxidativo frequentemente envolve radicais livres, moléculas ou átomos contendo um ou mais eletrões desemparelhados, como o oxigénio molecular [73], esses radicais tendem a formar eletrões de outras substâncias, oxidando-as. O processo oxidativo tem sido descrito como um tipo de reação em cadeia, iniciando com a união do oxigénio com a molécula do fármaco e continuando como radical livre oriundo da molécula oxidada, que, por sua vez, participa da destruição de outra molécula do fármaco. Assim, o processo oxidativo se dá em cadeia [74] [75].

#### **2.3.1.2. Fotólise**

A fotólise ocorre essencialmente nas águas mais límpidas podendo desempenhar um papel importante nas águas superficiais e como tratamento de afinação no tratamento das águas residuais. É um método que se baseia na irradiação da matriz aquosa que contem os contaminantes por meio de radiação ultravioleta (UV). Sendo a sua eficácia tanto grande como a sensibilidade do composto á radiação luminosa, e ao estado de agitação da água. Uma vez que este processo de degradação poderá não ocorrer em águas mais agitadas, isto porque a radiação não atinge diretamente a fonte de água, sendo também ineficiente se os compostos se encontrarem depositados em profundidade junto ao solo, dada a reduzida capacidade de penetração da luz [76].

#### **2.3.1.3. Hidrólise**

A hidrólise é um processo de solvólise (lise pela solvatação), no qual a molécula do respetivo composto ou substância interage com moléculas de água, sofrendo decomposição. O processo de hidrólise é provavelmente a causa mais importante de decomposição de compostos farmacêuticos, devido ao seu grande número de ésteres, os quais são suscetíveis ao processo hidrolítico. Dois dos fatores que favorecem a hidrólise, são a variação de pH e a temperatura, temperaturas elevadas favorecem condições de degradação por hidrólise.

#### **2.3.1.4. Adsorção**

Um dos métodos aplicados em ETAR é a adsorção com carvão ativado. Este método é utilizado nos tratamentos de afinação após o tratamento biológico ou como aditivo nos tanques biológicos de lamas ativadas quando o efluente contém produtos orgânicos não biodegradáveis.

A adsorção depende da quantidade de espécies iónicas e neutras presentes, bem como, das características gerais do composto alvo de degradação [77]. Esta metodologia pode, todavia, afetar a dispersão e a biodisponibilidade dos compostos farmacêuticos no ambiente, bem como, a sua remoção durante os tratamentos em ETAR [77], uma vez que os compostos libertados para o ambiente podem ainda sofrer outro tipo de reações podendo ser parcial ou totalmente transformados e/ou degradados [77]. Por vezes, a degradação total dos compostos não ocorre sendo o processo interrompido antes da sua completa mineralização.

Os compostos intermediários, produtos estáveis resultantes da biotransformação, podem ser ainda mais estáveis do que os compostos parentais e frequentemente, variam no seu grau de toxicidade e apresentam maior capacidade de acumulação do que os compostos parentais [77].

### **2.3.2 Processos Bióticos**

Tal como o nome indica, processos bióticos são processos de eliminação onde são utilizados organismos para a degradação de substâncias.

Os processos bióticos são os mais frequentemente utilizados uma vez que permitem alcançar elevadas taxas de remoção de matéria orgânica, tratar volumes de efluente consideravelmente grandes com a vantagem de apresentarem um custo relativamente baixo, com a desvantagem de alguns compostos poderem ser tóxicos para os microrganismos envolvidos [78].

As bactérias são microrganismos com elevada capacidade para degradar compostos orgânicos, sendo atualmente, responsáveis pelos processos de biodegradação em ETAR [77]. A combinação de processos bióticos com a adsorção permite uma remoção entre os 45 e os 99% dos compostos farmacêuticos dos afluentes das ETAR [79]. Todavia, os processos bióticos levados a cabo nos tratamentos convencionais (lamas ativadas e outros, leitos percoladores, lagoas de estabilização) das ETAR apresentam algumas limitações dadas as características de determinadas classes farmacêuticas. Mesmo quando são utilizados vários processos de tratamento biológico, a eficiência de remoção exemplo, Betabloqueadores e psicoativos, é reduzida, permitindo assim a sua entrada nos ecossistemas [80].

#### **2.3.2.1. Fitorremediação**

Um outro método biótico a considerar para a eliminação dos compostos farmacêuticos e os seus metabolitos é a Fitorremediação.

A Fitorremediação é um processo que já vem sendo desenvolvido desde 1950 e que recentemente se tornou uma das formas mais inovadoras e ao mesmo tempo naturais de se depurar efluentes residuais. É um processo que implica a plantação e crescimento de plantas de baixo valor económico durante um pequeno período de tempo de forma a que estas capturem os compostos contaminantes presentes no solo ou em água [81]. Sendo uma solução eficaz para complementar tratamentos em ETAR. Para este processo são utilizadas Zonas Húmidas.

Segundo a *USEPA* [82] as zonas húmidas correspondem a áreas alagadas ou saturadas por águas superficiais ou subterrâneas tempo suficiente para manter as condições saturadas e apresentam condições propícias ao crescimento de microrganismos que, pelas suas características, são capazes de utilizar os constituintes da água poluída para o seu crescimento e reprodução. Ou seja, zonas húmidas são habitats propícios ao desenvolvimento de comunidades de microrganismos, pela diversidade de nichos físicos e biológicos aí existentes. De facto, grande parte das zonas húmidas é dominada por comunidades diversificadas de microrganismos, especialmente bactérias, fungos e espécies de plantas típicas de leitos de macrófitas [83]. As comunidades biológicas presentes nas zonas húmidas são responsáveis pela maioria da remoção da matéria orgânica solúvel [84].

Estas zonas podem ser classificadas em dois tipos, as Zonas Húmidas Naturais (ZHN) no caso de zonas que existem naturalmente no ecossistema, e as Zonas Húmidas Artificiais (ZHA) também conhecidas como zonas construídas, leitos de macrófitas ou fito-ETAR, no caso de zonas construídas pelo Homem.

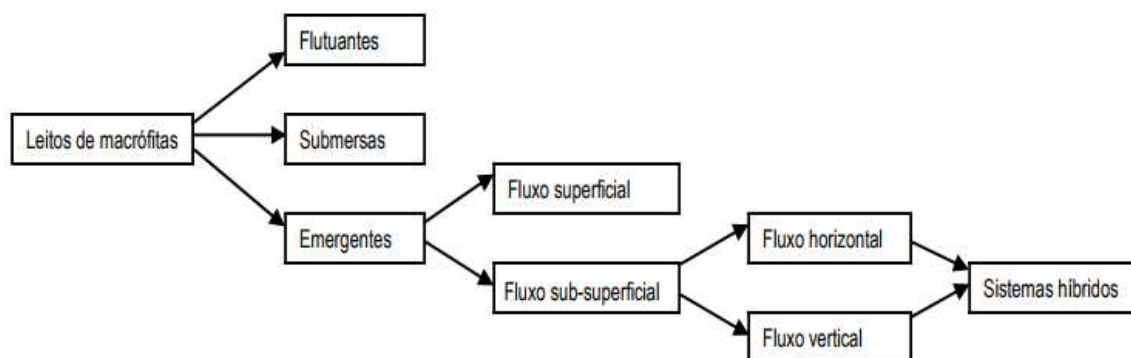
Para o tratamento de efluentes contaminados com resíduos farmacêuticos ou qualquer resíduo que possa contaminar o solo e os recursos hídricos é desaconselhável a utilização de zonas húmidas naturais uma vez que estas não estão impermeabilizadas permitindo a infiltração das substâncias nos solos e por consequência em águas. Neste caso devem ser utilizadas zonas húmidas artificiais, uma vez que estas zonas são projetadas para garantir o tratamento de águas contaminadas num ambiente controlado.

Os organismos vegetais utilizados são normalmente Leitos de Macrófitas (LM). Assim, os leitos de macrófitas de origem natural, ou seja, as zonas húmidas colonizadas por espécies de plantas hidrófitas (ou macrófitas aquáticas) são áreas cujo solo está saturado, permanentemente ou conforme a estação do ano. Estas áreas podem estar parcialmente ou totalmente cobertas com camadas superficiais de água

De acordo com *Vymazal et al* [85] a classificação dos leitos de macrófitas é baseada no tipo de plantas utilizadas: flutuantes, submersas e emergentes. No caso das plantas emergentes o leito pode ser classificado em função do tipo de escoamento: fluxo superficial e fluxo subsuperficial. Os leitos de fluxo subsuperficial podem ainda ser classificados de acordo com a direção do escoamento: fluxo

horizontal, fluxo vertical, ou híbridos, por combinação de ambos como representado no *Esquema 5*.

Os leitos podem ser associados entre eles ou associados a um sistema de tratamento convencional, originando possibilidades que permitam explorar as vantagens dos diferentes sistemas. Com efeito, conforme *Kadlec et al.* [86], o tratamento de efluentes através de leitos de macrófitas é geralmente classificado dependendo de vários fatores, como o escoamento, podendo este ser superficial (LM-ES), ou subsuperficial (LM-ESS), o tipo de mecanismo de remoção (aeróbio, anaeróbio ou anóxico) dependendo da configuração do leito, a altura no nível do líquido, as características do efluente e da planta usada, a temperatura e outras condições ambientais.



*Esquema 5 - Classificação de Leitos de Macrófitas*

*Fonte: [91]*

No tipo de escoamento superficial o efluente escoar através de um leito preenchido com água e plantas aquáticas, onde a superfície livre de água exposta ao ar e permitem boas condições para a formação de biofilmes.

Os leitos de macrófitas com escoamento superficial são geralmente classificados em função do tipo de plantas existentes no leito, emergentes, flutuantes ou submersas. Este tipo de leitos apresenta a vantagem de ser semelhante aos sistemas húmidos naturais onde a exposição da linha ou lâmina de água, torna a área envolvente suscetível à presença de uma grande variedade de microrganismos, como sejam insetos, moluscos, peixes, anfíbios, répteis, aves e mamíferos [83]. No entanto, a exposição a alguns organismos pode, apresentar riscos para a saúde humana, devido à exposição a patogénicos, por este motivo os leitos de escoamento superficial não devem ser utilizados para tratamento primário de efluentes, devendo antes ser utilizados como forma de tratamento

secundário ou de afinação, onde em geral o efluente já não se encontra com um grau de contaminação elevada sendo assim mais fácil para as plantas e microrganismos assimilarem e degradarem a carga existente, sem causar deterioração do ecossistema ou morte do mesmo.

No tratamento de águas residuais domésticas têm sido utilizadas várias espécies de macrófitas, mas as mais frequentes são as *Typhas*, *Phragmites*, *Juncus*, *Scirpus* e *Íris* [87] Os leitos de macrófitas podem ter várias formas ou configurações, consoante a necessidade de adaptação à morfologia do terreno, embora normalmente tenham forma retangular.

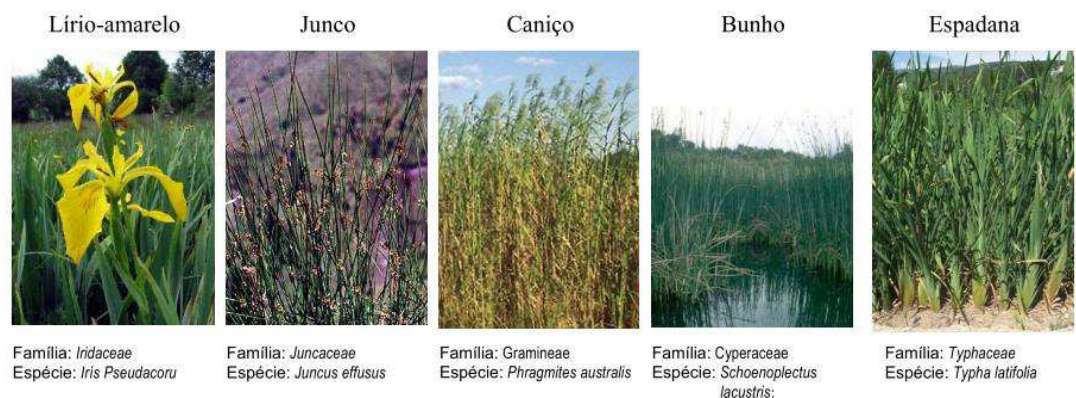


Figura 2 - Espécies vegetais utilizadas na construção Leitos de Macrófitas  
Fonte: [148]

Os leitos de macrófitas abaixo representados apresentam escoamento superficial e fluxo horizontal, diferindo no modo de fixação e desenvolvimento das plantas. A Figura 3 apresenta uma representação esquemática de um leito de macrófitas emergentes de escoamento superficial.

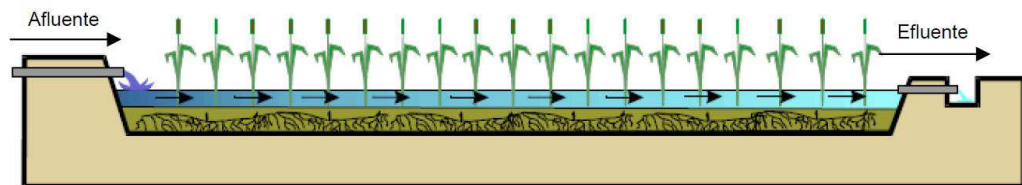
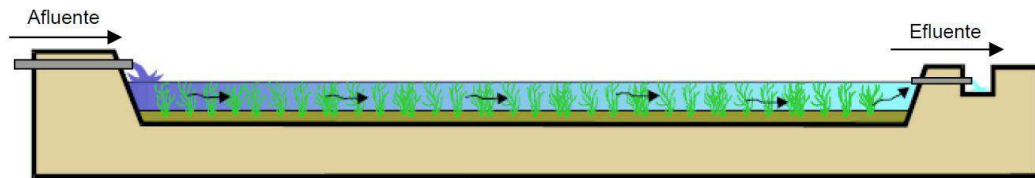
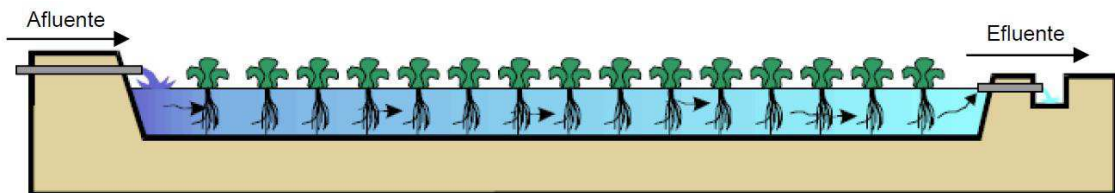


Figura 3 - Esquema de um leito com macrófitas emergentes de escoamento superficial  
Fonte: [88].

Na *Figura 4* e *Figura 5* constam uma representação esquemática de leitos de macrófitas com escoamento superficial, com plantas fixas submersas e com plantas flutuantes, respetivamente.



*Figura 4 - Esquema de um leito com macrófitas emergentes de escoamento superficial, com plantas fixas submersas*  
*Fonte: [88].*



*Figura 5 - Esquema de um leito com macrófitas emergentes de escoamento superficial, com plantas aquáticas flutuantes.*  
*Fonte: [88].*

No tipo de escoamento subsuperficial, o efluente escoar através de um leito preenchido com um meio poroso (geralmente gravilha, areão ou argila expandida), e normalmente apresenta na superfície macrófitas fixas. O efluente permanece abaixo da superfície do leito e flui para dentro e ao redor das raízes e rizomas das plantas, podendo a sua profundidade variar de 0,3 a 1,0 metros [89].

A água distribui-se à entrada do leito, atravessando-o ao longo da zona das raízes e rizomas durante um tempo mais ou menos prolongado, variável em função da perda de carga total no leito de macrófitas e ajustável em função dos níveis à entrada e à saída do leito [87].

Atualmente, alguns sistemas são designados híbridos, integrando leitos de ambos os tipos, sendo comum a composição de um ou vários leitos do tipo subsuperficial, juntamente com uma lagoa com escoamento superficial, em série.



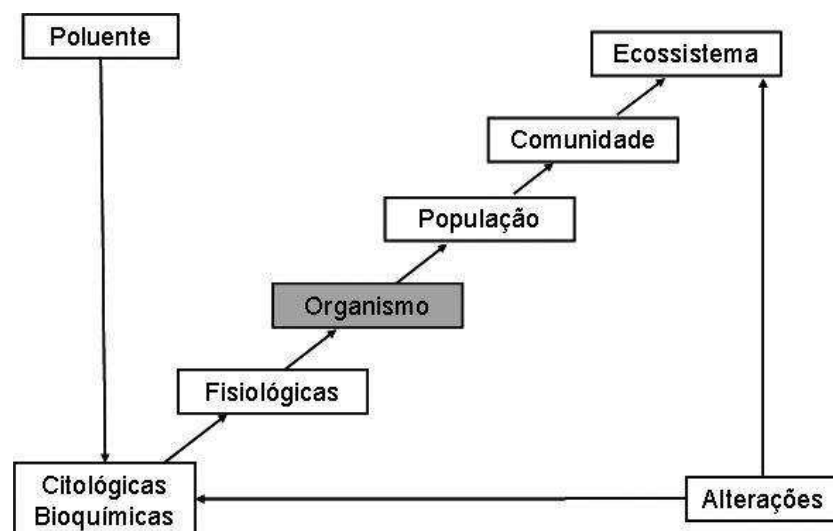
## 2.4. Exposição de compostos farmacêuticos a organismos teste

Desde a antiguidade, as respostas dos organismos vivos a diferentes tipos de stress têm sido utilizadas para avaliar a qualidade do meio em que vivem. Neste contexto como ferramenta de monitorização ambiental nasceu a ecotoxicologia.

O termo ecotoxicologia surgiu pela primeira vez pelo toxicologista francês *Rene Truhaut* [90] e foi definido pelo autor como a ciência que estuda os efeitos das substâncias naturais ou sintéticas sobre os organismos vivos, populações e comunidades, animais ou vegetais, terrestres ou aquáticos, que constituem a biosfera, incluindo assim a interação das substâncias com o meio nos quais os organismos vivem num contexto integrado [91], [92], [93].

Sendo, portanto, uma ciência com objetivo próprio de estudar o fenómeno da intoxicação ambiental em todas as suas ramificações, e tendo como finalidade impedir e prevenir a toxicidade de determinada substância, sabendo como interrompe-la, reverte-la e remedia-la.

A toxicidade é uma propriedade que reflete o potencial de uma substância poluente em causar um efeito danoso a um organismo vivo, podendo afetar toda uma comunidade de organismos e por consequência um ecossistema *Esquema 6*. O seu efeito depende da concentração, tempo de exposição e das propriedades da substância química à qual o organismo é exposto.



*Esquema 6 - Níveis de organização biológica e resposta ao efeito de um determinado poluente*  
Fonte: [45]

Para avaliar os efeitos biológicos resultantes da exposição a compostos farmacológicos a organismos teste, recorre-se à Ecotoxicologia Aquática.

A Ecotoxicologia Aquática surgiu para dar suporte à problemática da contaminação aquática por compostos tóxicos. Os seus instrumentos de análise são capazes de responder, indicando os potenciais perigos ecotoxicológicos e seus mecanismos de ação em organismos vivos selecionados, a partir da obtenção de curvas concentração-efeito e concentração-resposta, bem como na deteção de ecotoxicidade em ecossistemas contaminados através de ensaios ecotoxicológicos.

Os testes de ecotoxicidade permitem avaliar a contaminação ambiental por diversas fontes poluidoras, tais como: efluentes agrícolas, industriais e domésticos, sedimentos, compostos farmacêuticos entre outros. E têm como vantagem, abranger uma grande variedade de substâncias biologicamente disponíveis numa amostra ambiental através de um único ensaio, possibilitando a deteção de efeitos de substâncias tóxicas que possam surgir no ecossistema aquático [94]

Por norma são realizados com organismos indicadores, que devido às suas características de pequeno limite de tolerância ecológica, a determinadas substâncias químicas, apresentam alguma alteração, seja ela fisiológica, morfológica ou comportamental, quando expostos a determinados poluentes. As exposições são feitas em diferentes concentrações de substâncias e compostos químicos, amostras de efluentes ou água bruta, por um determinado período de tempo [95]. A exposição a um agente tóxico pode ser aguda ou crónica, dependendo da frequência e duração da exposição.

Os testes de toxicidade aguda avaliam uma resposta severa e rápida dos organismos aquáticos a um estímulo que se manifesta, em geral, num intervalo de 0 a 96 horas. Normalmente o efeito observado é a letalidade ou outra manifestação do organismo que a anteceda, como por exemplo o estado de imobilidade em invertebrados. Estes testes têm por objetivo determinar a Concentração Letal Média ( $CL_{50}$ ) ou a Concentração Efetiva Média ( $CE_{50}$ ), isto é, a concentração do agente tóxico que causa mortalidade ou imobilidade, respetivamente, a 50% dos organismos teste depois de um determinado tempo de exposição.

A avaliação ecotoxicológica aguda em ecossistemas aquáticos, com organismos aquáticos, constitui-se uma abordagem exploratória para evidenciar descargas de efluentes domésticos e ou industriais.

## **2.5. Efeitos biológicos resultantes da exposição de compostos farmacológicos e seus metabolitos em organismos teste.**

São todos os efeitos registados nos organismos teste durante ensaios laboratoriais de Inibição de crescimento de culturas, ensaios de mortalidade e imobilização, efeitos endócrinos e comportamentais. Estes ensaios são indispensáveis à comparação e avaliação dos efeitos da exposição de compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos aos organismos não alvo.

### **2.5.1. Inibição de crescimento de culturas celulares**

Os efeitos de medicamentos no meio ambiente podem ser quantificados recorrendo a ensaios que avaliam a possibilidade dos agentes tóxicos poderem interferir com a produção, nomeadamente pela inibição de crescimento de plantas ou algas aquáticas.

Neste contexto, um estudo levado a cabo por *Ferrari et al* [70] para a determinação dos efeitos das drogas ácido Clofíbrico, Carbamazepina e Diclofenac, sobre o crescimento de culturas ao longo de 96 horas, verificou que a espécie de algas unicelulares de água doce *Pseudokirchneriella subcapitata* é particularmente sensível ao anti-inflamatório Diclofenac.

Outro estudo levado a cabo por *Cleuvers* [41] descreve a toxicidade de entre outros compostos, do ácido Clofíbrico, Carbamazepina, Ibuprofeno, Diclofenac, Naproxeno, Captopril, Metformina, Propranolol e Metoprolol em organismos aquáticos, entre os quais se encontra a clorófito *Desmodesmus subspicatus* e a macrófito *Lemna minor*. Em ambos os casos, os autores utilizaram a inibição de crescimento como critério de toxicidade.

### **2.5.2. Ensaios de mortalidade e imobilização**

Os ensaios de mortalidade e imobilização estudam os efeitos que determinada substância causa aos organismos a ela expostos em condições controladas de temperatura, meio, e concentração, nestes ensaios é avaliado o número de organismos vivos e os efeitos de mobilidade nesses mesmos organismos. A este propósito um estudo realizado por *Cleuvers* [41] descreveu a toxicidade de 10 compostos de utilização farmacêutica utilizando o crustáceo *Daphnia magna*, e alguns compostos relevantes em termos de quantidade encontrados em ecossistemas, estes compostos incluíam entre outras as seguintes substâncias: ácido Clofíbrico, Carbamazepina, Ibuprofeno, Diclofenac, Naproxeno, Captopril, Metformina, Propranolol e Metoprolol. Neste estudo o autor quantificou os

efeitos dos resíduos dos compostos farmacêuticos e seus metabolitos e avaliou a imobilidade dos organismos expostos, após 24 e 48 horas. Tendo obtido durante esse período resultados muito heterogêneos entre os diferentes compostos, tendo considerado a toxicidade aos compostos de um modo geral moderada. Onde entre os compostos testados, o Propranolol foi considerado o mais tóxico, tendo causado imobilização a 50% dos organismos expostos a uma concentração de 7,5 mg L<sup>-1</sup>. Pelo contrário, a toxicidade mais baixa foi observada após exposição dos organismos ao composto Naproxeno, com metade da população exposta a ser imobilizada a uma concentração de 174 mg L<sup>-1</sup>.

Apesar de os dados de toxicidade das substâncias isoladas não ser muito elevado, verificou-se que efeitos de associação de duas substâncias poderiam provocar um grande aumento da resposta tóxica. Tendo sido possível concluir que os resíduos de compostos farmacêuticos no ambiente estão frequentemente em associação, pelo que a toxicidade destes compostos deve ser sempre determinada em associação e não avaliando os compostos isoladamente. Desta forma se se proceder com esta abordagem é possível aumentar a capacidade preditiva relativa às consequências da presença simultânea de muitos compostos farmacêuticos em ambiente aquático.

### **2.5.3. Efeitos endócrinos**

Alguns medicamentos exibem a possibilidade de interferirem com o ambiente endócrino de organismos expostos, provocando efeitos adversos, embora não seja essa a sua função farmacológica [96]. Os efeitos variam com o tipo de organismos utilizados por exemplo *Brooks et al.* [96] publicaram uma extensa revisão sobre os efeitos endócrinos que decorrem da exposição ao composto fluoxetina em ambientes aquáticos. Tendo constatado que a fluoxetina está envolvida no aumento da fecundidade do anfípode *Hyaella azteca* e do crustáceo *Ceriodaphnia dubia*. Porém quando induzida no crustáceo *Daphnia magna* e em algumas espécies de mexilhões os resultados não são significativos.

Os efeitos pausados foram também além das espécies, os embriões que resultaram do acasalamento de animais expostos exibiram várias anomalias, como edema, espinha dorsal curvada, desenvolvimento incompleto (ausência de barbatanas peitorais, olhos mais pequenos), e incapacidade de resposta.

#### **2.5.4. Efeitos no comportamento**

A libertação de compostos neuroativos para o meio é capaz de, potencialmente, causar alterações comportamentais em organismos expostos. Um estudo desenvolvido por *Uhler et al.* [98] demonstrou que drogas da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, são capazes de alterar significativamente o comportamento de gastrópodes. Neste estudo, os autores verificaram que os embriões do gastrópode de água doce *Physa elliptica* exibiam fortes alterações comportamentais, nomeadamente no movimento rotacional dependente de cílios. Entre os compostos testados, destacam-se os antidepressivos Paroxetina e Fluoxetina, pois foram capazes de originar uma resposta ao nível do aumento da rotação com o aumento da dosagem e diminuição da rotação com a diminuição da dosagem.

**CAPÍTULO III: REALIDADE NACIONAL CONSUMO E  
DETEÇÃO EM RECUSOS HIDRICOS DE COMPOSTOS  
FARMACÊUTICOS**

### 3.1. Consumo de Compostos farmacêuticos a nível mundial

O consumo de produtos farmacêuticos têm vindo a aumentar não só em países desenvolvidos, mas também em países em desenvolvimento este aumento não se registou só em termos de despesa, mas também em termos de volume e quantidade consumida [100].

Um dos fatores que contribui o envelhecimento da população é o fácil acesso a medicamentos e os hábitos de prescrição dos médicos e banalização da compra. Na União Europeia são utilizadas mais de 3000 substâncias ativas diferentes em medicina humana como analgésicos, antiepiléticos, anti-inflamatórios, betabloqueadores, antibióticos, entre outros.

Por consequência do crescimento e banalização da compra de produtos farmacêuticos, surgiu também a preocupação com as consequências da libertação destes resíduos para o ambiente, de facto muitos estudos encontraram quantidades significativas destes resíduos em águas residuais tratadas e em águas destinadas ao consumo humano, levando a que focem classificados os produtos farmacêuticos como uma nova classe de poluentes emergentes [101] Desde então diversos estudos foram publicados comparando quantidades de compostos farmacêuticos em águas residuais brutas, efluentes tratados e em águas naturais e para consumo humano (*Anexo 2, 3 e 4*). Podemos comprar alguns resultados obtidos a nível geográfico.

Nos estados Unidos foram analisadas por *Subedi, B et al.* [102] diversas amostras de água onde foram encontradas concentrações na ordem dos  $0,41\mu\text{g L}^{-1}$  de Sulfametoxazol em efluentes de ETAR e  $0,37\mu\text{g L}^{-1}$  na rede de distribuição de água para consumo humano, passando já os compostos farmacêuticos para a água de consumo [103].

Em Espanha foram também encontradas quantidades significativas de antibióticos em algumas águas brutas, efluentes tratados e até mesmo em águas para consumo da rede pública e águas minerais. Segundo *Boleda et al.* Também em Espanha foram detetadas concentrações de Eritromicina na ordem dos 21 a  $33\mu\text{g L}^{-1}$  em águas residuais brutas, 1,3 a  $2,0\mu\text{g L}^{-1}$  em efluentes residuais tratados [103]. E segundo *Carmona et al.* Chegaram mesmo a ser detetadas concentrações de  $1\mu\text{g L}^{-1}$  de Cloranfenicol em águas minerais e  $2\mu\text{g L}^{-1}$  em águas para consumo humano da rede pública de abastecimento [103].

Em França *Vulliet et al.* e *Togola and Budzinski* detetaram concentrações do antiepilético carbamazepina na ordem dos 33  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas residuais brutas, 8  $\mu\text{g L}^{-1}$  em efluentes tratados e cerca de 42,2  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas para consumo humano da rede pública [103]. Também segundo *Carmona et al.* e *Boleda et al.* foram encontradas em França concentrações do inflamatório Ibuprofeno em na ordem dos 257 a 357  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas residuais brutas, 74 a 102  $\mu\text{g L}^{-1}$  em efluentes tratados chegando mesmo a encontrara concentrações de 39  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas para consumo humano e 12  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas minerais [103].

Em termos de concentrações máximas relativamente a classes farmacêuticas. A classe dos antibióticos registou concentrações na ordem dos 149  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas residuais brutas, 2,0  $\mu\text{g L}^{-1}$  em efluentes tratados, 2  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas para consumo humano da rede pública e 1  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas minerais [103].

Relativamente à classe dos antiepiléticos foram encontradas concentrações máximas de 215  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas residuais brutas, 8  $\mu\text{g L}^{-1}$  em efluentes residuais tratados e 43,2  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas para consumo humano da rede pública [103].

Já a classe dos anti-inflamatórios foi encontrada em amostras de água com concentrações máximas de 260  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas residuais brutas, 16  $\mu\text{g L}^{-1}$  em efluentes tratados, 210  $\mu\text{g L}^{-1}$  em águas para consumo humano da rede publica tendo sido o composto farmacêutico encontrado em maior quantidade em amostras de água para consumo humano [103].

Estes resultados não só indicam que o aumento do consumo deste tipo de compostos está a resultar numa contaminação do ecossistema aquático, e que poderá ter repercussões ao nível das espécies lá existentes, sejam estas vegetais ou animais, como também indicam que a mobilidade e resistência dos compostos farmacêuticos pode ser maior que o esperado pelos estudos de risco ambiental realizados pela indústria farmacêutica.



*Tabela 2- Concentração média (máxima) de Diclofenac em águas residuais e águas de superfície em diferentes países*  
*Fonte: [50]*

País	Afluente ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	Efluente ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	Remoção (%)	Água de superfície ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )
<b>Alemanha</b>	n.a.	0,81 (2,1)	n.a.	0,15 (1,20)
<b>Alemanha</b>	3,02	2,51	17	n.a.
<b>Coreia</b>	0,392 (6,88)	0,216 (0,221)	45	n.a.
<b>Coreia</b>	2,59 (9,87)	1,97 (10,96)	24	n.d.
<b>Coreia</b>	n.a.	0,040 (0,127)	n.a.	0,003 (0,006)
<b>Espanha</b>	n.a.	0,421	n.a.	0,176
<b>Espanha</b>	0,56 (1,49)	0,33 (0,74)	41	n.a.
<b>Portugal</b>	(0,00674)	(0,001612)	76	n.a.
<b>Reino Unido</b>	n.a.	0,599(2,349)	n.a.	n.a.

n.a. não avaliado; n.d. não detetado;

### 3.2. Consumo de compostos farmacêuticos a nível nacional

Em Portugal, o mercado do medicamento é regulado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produto de Saúde ou Infarmed.

O Infarmed tem por objetivo regular e supervisionar em Portugal os setores dos medicamentos e produtos de saúde sejam estes dispositivos médicos e/ou produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública assegurando a sua qualidade, eficácia e segurança e garantindo o seu acesso aos cidadãos e profissionais da saúde.

O Infarmed regula também a base de dados e de estatísticas relativas à quantidade, consumo, compra de compostos farmacêuticos em meio ambulatorio e em meio hospitalar, e com base nos dados obtidos o publica anualmente o perfil do consumo do medicamento em Portugal, sendo a divulgação feita comparativamente ao número de embalagens vendidas.

De acordo com os dados Infarmed 2017 em Portugal, relativamente ao meio ambulatorio a substância ativa mais vendida foi a Atorvastatina, um composto membro da classe das estatinas, utilizado para abaixar os níveis de colesterol no sangue, seguida da Sinvastatina da Metformina e do Paracetamol (*Tabela 4*).

Para o mesmo ano também em meio ambulatorio a Classe terapêutica mais vendida foi a classe dos Modificadores do eixo da renina angiotensina, utilizada no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.

Seguida das classes dos antidiislipidemicos dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos como é possível ver na *Tabela 5*.

*Tabela 4- Substâncias Ativas com maior utilização em meio ambulatório*  
Fonte: [104]

<b>Substância Ativa</b>	<b>Nº de Embalagens</b>	<b>Peso no Mercado</b>
Atorvastatina	2 280 493	2,5%
Sinvastatina	1 961 279	2,1%
Metformina	1 951 787	2,1%
Paracetamol	1 920 707	2,1%
Amoxicilina + Acido Clavulânico	1 517 234	1,7%
Ácido acetilsalicílico	1 464 105	1,6%
Alprozolam	1 369 716	1,5%
Omeprazol	1 329 963	1,4%
Bisoprolol	1 291 546	1,4%
Pantoprazol	1 248 152	1,4%
Restantes Substâncias	75 526 255	82,2%
Total	91 861 237	100%

*Tabela 5- Classes terapêuticas com maior utilização em Portugal*  
Fonte: [104]

<b>Classificação farmacoterapêutica</b>	<b>Nº de Embalagens</b>	<b>Peso no Mercado</b>
Modificadores do eixo renina angiotensina	7 725 266	8,4%
Antidiislipidemicos	6 881 957	7,5%
Ansiolíticos, sedativos, hipnóticos	6 236 286	6,8%
Antidiabéticos	5 464 594	5,9%
Antidepressores	4 843 086	5,3%
Anticoagulantes	4 141 676	4,5%
Modificadores da secreção gástrica	4 056 338	4,4%
Analésicos e antipiréticos	2 602 765	3,6%
Diuréticos	2 552 742	2,8%
Restantes Subgrupos	44 043 589	47,9%
Total	91 861 237	100%

Já em meio hospitalar a substância ativa mais vendida foi o cloreto de sódio vulgarmente conhecido como soro, seguido do paracetamol e o oxigénio como é possível ver na *Tabela 6*. Para o mesmo ano também em meio hospitalar a classe terapêutica mais vendida foi a classe dos antiviricos, uma classe de medicamentos cujo consumo tem vindo a crescer, usados especificamente para tratar infeções virais, seguida da classe dos corretivos das alterações hidroeletrólíticas, ou seja,

eletrólitos como o sódio potássio e cálcio entre outros, seguida da classe dos hipertensores como é possível ver na *Tabela 7* [104].

*Tabela 6- Classes de medicamentos mais utilizadas em meio hospitalar em Portugal.*

*Fonte: [104]*

<b>Substâncias Ativas</b>	<b>Unidades CHNM Jan-Jun 2017</b>	<b>Peso no Mercado</b>
Antivíricos	10 761 856	8,7%
Correctivos das alterações hidroelectrolíticas	5 673 031	4,6%
Anti-hipertensores	4 204 085	3,4%
Imunomoduladores	2 975 437	2,4%
Analgésicos e antipiréticos	2 792 568	2,2%
Hormonas e anti-hormonas	2 418 609	1,9%
Antibacterianos	1 963 794	1,6%
Psicofármacos	1 911 531	1,5%
Gases medicinais	1 888 945	1,5%
Citotóxicos	1 870 030	1,5%
Restantes subgrupos	87 951 633	70,7%
Total	124 411 519	100%

*Tabela 7- Substâncias ativas mais utilizadas em meio hospitalar em Portugal.*

*Fonte: [104]*

<b>Classificação Farmacoterapêutica</b>	<b>Unidades CHNM Jan-Jun 2017</b>	<b>Peso no Mercado</b>
Antivíricos	14 852 633	11,9%
Correctivos das alterações hidroelectrolíticas	14 314 941	11,5%
Anti-hipertensores	9 682 942	7,8%
Imunomoduladores	8 041 961	6,5%
Analgésicos e antipiréticos	7 104 068	5,7%
Hormonas e anti-hormonas	6 884 235	5,5%
Antibacterianos	5 555 916	4,5%
Psicofármacos	5 444 454	4,4%
Gases medicinais	4 222 287	3,4%
Citotóxicos	3 647 371	2,9%
Restantes subgrupos	44 660 710	35,9%
Total	124 411 519	100%

### 3.3. Presença de compostos farmacêuticos em meio aquático em Portugal

Embora em Portugal já existam alguns estudos difusos sobre o impacto e comportamento de alguns compostos farmacêuticos em meio hídrico, a informação sobre esta temática ainda é escassa e de difícil acesso a quem a procura. No entanto foram desenvolvidos alguns estudos referentes a contaminação aquática de compostos farmacológicos nomeadamente por afluentes de ETAR. Estes estudos realizados a nível nacional detetaram a presença de algumas classes farmacêuticas e seus compostos principalmente em rios portugueses a jusante de pontos de descarga de ETAR.

Como por norma não se procede à análise de amostras sem substâncias de referência definidas para procura, os estudos realizados procuraram substâncias farmacêuticas específicas em cada amostra recolhida, normalmente as substâncias ativas mais consumidas pela população, sendo estas as mais representativas no ponto de vista quantitativo.

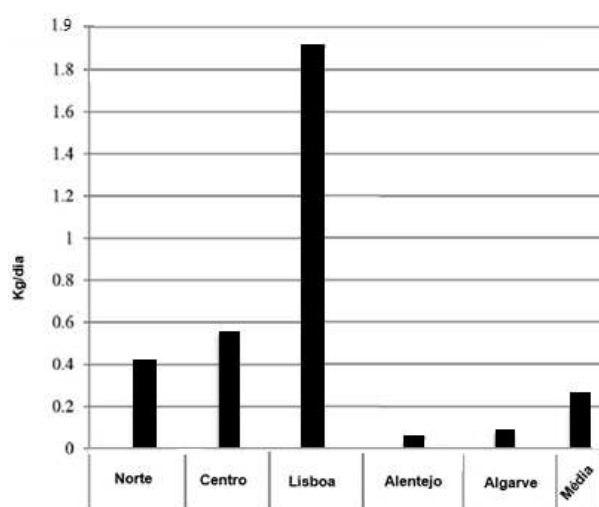
Assim nos diversos estudos realizados em Portugal as classes farmacêuticas mais procuradas são as classes dos anti-inflamatórios, analgésicos, reguladores de lipídicos, antibióticos e ansiolíticos. Fazendo parte destas classes as substâncias mais consumidas entre a população: Diclofenac, Ibuprofeno e Paracetamol, Bezafibrato, Genfibrozila, Simvastatina, Azitromicina, Ciprofloxacina, Alprazolam, Lorazepam, Zolpidem.

Segundo A. Pereira, et al [105] Anexo 3 e 4 existem compostos farmacêuticos presentes nas águas portuguesas, águas estas que são também os principais reservatórios de água doce para captação e consumo humano em Portugal. O que deve ser reconhecido como um potencial perigo para os ecossistemas e por essa mesma razão devem ser adotadas medidas preventivas e de mitigação devendo ser adotadas medidas políticas ambientais, tanto a nível nacional como europeu. Segundo os mesmos autores foram encontrados em rios portugueses de Norte a Sul do país com pontos de descarga de ETAR a jusante concentrações significativas de ansiolíticos, reguladores lipídicos, antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos. Sendo que as concentrações médias encontradas para a classe dos ansiolíticos foram  $13,5 \mu\text{g L}^{-1}$ ,  $693,5 \mu\text{g L}^{-1}$  para a classe dos reguladores lipídicos,  $886,9 \mu\text{g L}^{-1}$  para a classe dos antibióticos, e  $1806,6 \mu\text{g L}^{-1}$  para as classes de anti-inflamatórios e analgésicos, num total de  $120,9 \text{ mg dia}^{-1} 1000 \text{ hab}^{-1}$ .

Em termos de quantidade encontrada foram os anti-inflamatórios e analgésicos a classe que registou maior concentração, mais propriamente o paracetamol, pertencente a classe dos analgésicos com  $41,022.5 \mu\text{g L}^{-1}$  para  $5815,2 \text{ mg dia}^{-1} 1000 \text{ hab}^{-1}$

Em termos quantitativos o Alentejo, Algarve e Norte registaram menor quantidade de compostos farmacêuticos nas suas águas, com um total inferior a  $0,1 \text{ kg/dia}$  para o Alentejo,  $0,2 \text{ kg dia}^{-1}$  para o Algarve e  $0,45 \text{ kg dia}^{-1}$  para o Norte.

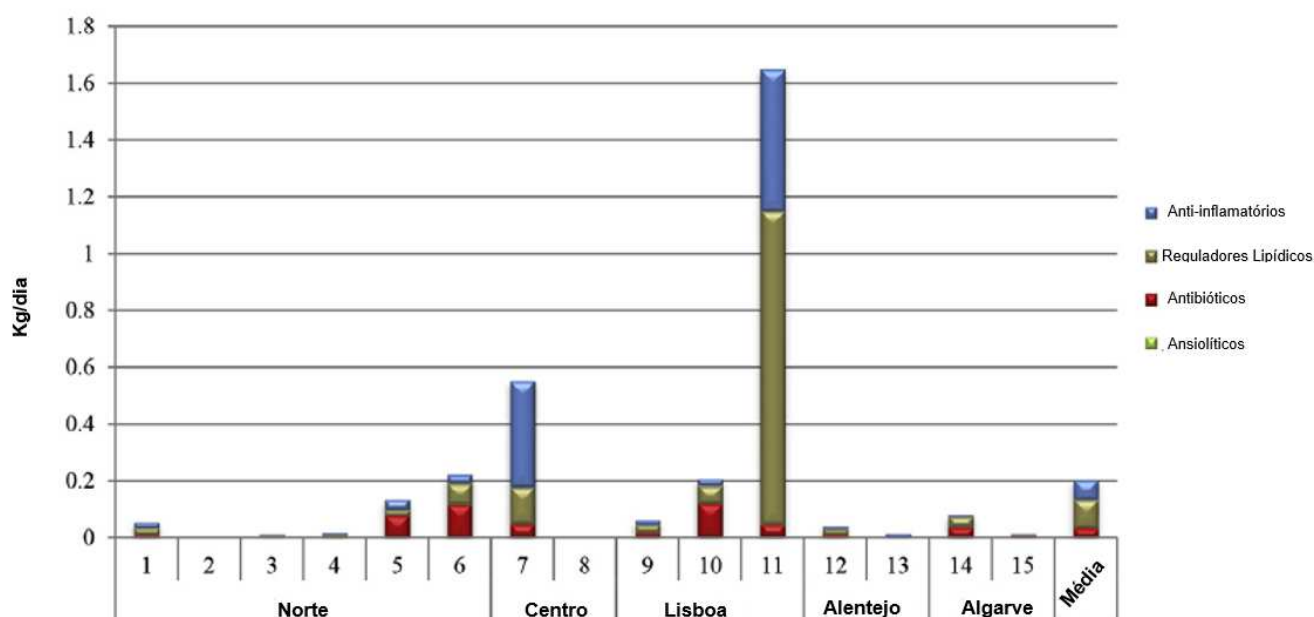
Já o centro e Lisboa registaram maior carga mássica nas suas águas, com um total de  $0,55 \text{ kg dia}^{-1}$  para o centro, e de  $1,85 \text{ kg dia}^{-1}$  para Lisboa. Como é possível ver no *Gráfico 2*.



*Gráfico 2 – Carga mássica farmacológica encontrada nos rios com efluentes de ETAR a jusante dos pontos de recolha de norte a sul do país.  
Fonte: [105]*

Estes valores incluem todas as classes farmacêuticas, porém foram encontradas concentrações médias distintas de cada classe para as diferentes regiões como é possível ver no *Gráfico 3* na página seguinte.

Gráfico 3 - Contaminação aquática – Carga mássica farmacológica encontrada nos efluentes libertados para rios de norte a sul do País.  
Fonte: [105]



O Gráfico 3 corresponde á amostragem feita em 15 ETAR de norte a sul do país, sendo de 0 a 1,8 as cargas mássicas encontradas e de 1 a 15 os pontos de amostragem em rios com efluentes de ETAR a jusante dos pontos de recolha. Tendo o número de pontos de recolha variado o tamanho da área geográfica e com a população.

Outro estudo detetou a presença de Diclofenac em águas portuguesas tendo registado concentrações de  $0,00674 \mu\text{g L}^{-1}$  para afluentes de ETAR,  $76 \mu\text{g L}^{-1}$  para efluentes [50].

Como é possível observar a classe farmacêutica dominante foi a classe dos reguladores lipídicos e dos anti-inflamatórios, seguida dos antibióticos. As zonas com maior concentração mássica de compostos farmacêuticos foram Lisboa e o Centro do país, sendo também as zonas que registaram maior concentração de reguladores lipídicos e anti-inflamatórios

## **CAPÍTULO IV: CONCLUSÕES**

#### **4.1. Conclusão**

Após a exposição apresentada nos capítulos anteriores são algumas as conclusões importantes a reter.

Por norma, não existe a adoção de procedimentos para os compostos químicos de uma forma geral é a proibição ou restrição do seu uso se existir um risco considerável para o meio ambiente. No entanto, no caso específico dos compostos farmacêuticos estes limites não são tão fáceis de estabelecer, uma vez que a maior parte da contaminação é proveniente do consumo humano, ou seja, são compostos que foram consumidos e metabolizados e não eliminados na sua totalidade nas redes de drenagem, sendo que não se pode proibir a população de consumir compostos farmacêuticos. Porém podem ser feitas advertências em relação a automedicação e a dosagem incorretas. Mas como não minimiza os dados em termos de representatividade neste aspeto as alterações devem ser feitas a nível de processo nas ETAR, podendo ser implementados novos processos visando a degradação química ou biológica de compostos presentes no efluente já tratado como tratamento de afinação

Em relação às metodologias de deteção dos compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos, pode dizer-se que estas estão a evoluir a um ritmo inferior ao aparecimento dos mesmos no meio ambiente. Deste modo, os testes ecotoxicológicos atuais e obrigatórios antes do lançamento do composto para o mercado são incompletos no que diz respeito a permitirem uma avaliação correta do impacto de muitos compostos após degradação ou metabolização. De facto, verifica-se que a preocupação para com os metabolitos ainda não atingiu o mesmo nível da preocupação dos compostos farmacêuticos.

É também possível ver uma lacuna em relação ao efeito sinérgico que os compostos exercem quando combinados no meio que os recebe. Sendo que a maior parte dos estudos têm vindo a focar-se exclusivamente nos compostos originais ignorando os produtos de transformação deles derivados quer através de processos de tratamento quer através da ação do meio sobre os mesmos.

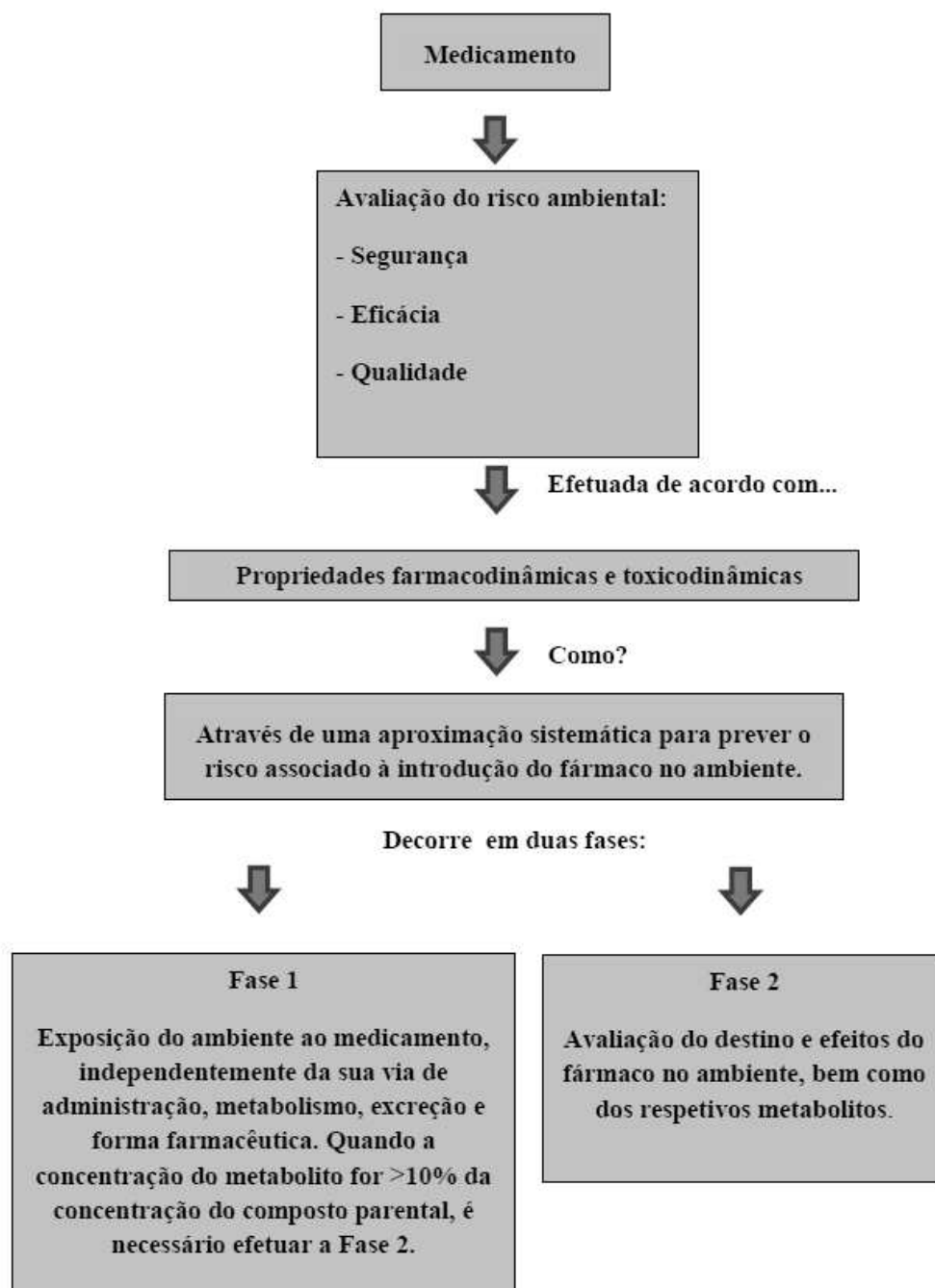
Pode também constatar-se com a elaboração desta dissertação que existe pouco material de pesquisa relativamente a este tema em Portugal, e o pouco que existe encontra-se inacessível ao público.

Seria benéfico para Portugal de futuro apostar na elaboração de estudos que visam identificar e quantificar os produtos farmacêuticos nos afluentes e efluentes de ETAR a nível distrital, assim como adotar os melhores locais a monitorizar a nível



distrital, não só nas grandes cidades como também no interior onde a percentagem de idosos aumenta e com ela o uso de medicação. E com base nesses mesmos estudos e em estudos já existentes deveriam ser atualizados os processos a nível de tratamento de águas, tanto residuais como para consumo humano tendo em conta estes poluentes tão persistentes.

## Anexo 1



Esquema 4- Esquema de Avaliação do risco ambiental dos compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos

Fonte: [45]

## Anexo 2

Tabela 3- Concentração de diversos compostos farmacêuticos por classes em diferentes países.

Fonte: [103]

Order	Representative compounds	Influent (ng/L)	Final effluent (ng/L)	Overall removal (%)	Sludge (ng/kg)	Location
<b>A. Antibiotics</b>						
1a	Amoxicillin (AMOX)	ND	ND	NA		Hong Kong, Stonecutters
		261 ± 3	66 ± 2	74		Hong Kong, Tai Po
		ND	ND	NA		Hong Kong, Sha Tin
1b	Ampicillin	ND-1805	ND-498	72		Greece, Volos
1c	Cefalexin (CFX)	ND	ND	NA		Hong Kong, Stonecutters
		ND	ND	NA		Hong Kong, Tai Po
		40 ± 5	ND	>90		Hong Kong, Sha Tin
1d	Chloramphenicol (CAP)	206 ± 56	234 ± 63	– 14		Hong Kong, Stonecutters
		11	ND			Spain, Valencia
		28 ± 3	3.3 ± 0.6	88		Hong Kong, Tai Po
		109 ± 53	ND	>99		Hong Kong, Sha Tin
1e	Ciprofloxacin		67	NA		USA (20 states)
1f	ERY-H <sub>2</sub> O	460 ± 224	455 ± 194	1		Hong Kong, Stonecutters
		315 ± 3	533 ± 24	13		Hong Kong, Tai Po
		707 ± 35	708 ± 274	0		Hong Kong, Sha Tin
1g	Erythromycin (ERY)	ND-320	ND			Greece, Volos
1h	Levofloxacin	180	10	50–80	210	UK (160 STPs)
1i	Norfloxacin (NOR)	680 ± 181	364 ± 159	46		Hong Kong, Stonecutters
		48 ± 19	33	31		Hong Kong, Tai Po
		275 ± 11	77 ± 0.4	72		Hong Kong, Sha Tin
			160			USA (20 states)
1j	Ofloxacin (OFX)	1020 ± 243	980 ± 240	4		Hong Kong, Stonecutters
		220 ± 71	202 ± 134	8		Hong Kong, Tai Po
		275 ± 11	707 ± 35	– 157		Hong Kong, Sha Tin
1k	Roxithromycin (ROX)	120	120	0		Hong Kong, Stonecutters
		ND	ND	NA		Hong Kong, Tai Po
		126 ± 0.4	142 ± 5	– 13		Hong Kong, Sha Tin
1l	Sulfamethazine (SMX)	110 ± 45	110 ± 36	0		Hong Kong, Stonecutters
		140 ± 3	37 ± 6	74		Hong Kong, Tai Po
		39 ± 0.7	8 ± 3	79		Hong Kong, Sha Tin
		ND-507	ND-80	84		Greece, Volos
			12			USA (20 cities)
1m	Tetracycline (TET)	257 ± 176	152 ± 59	44		Hong Kong, Stonecutters
		77 ± 24	ND	>90		Hong Kong, Tai Po
		25 ± 8	14 ± 3	44		Hong Kong, Sha Tin
1n	Trimethoprim (TMP)	95 ± 23	91 ± 28	4		Hong Kong, Stonecutters
		114 ± 5	68 ± 4	40		Hong Kong, Tai Po
		124 ± 12	68 ± 38	45		Hong Kong, Sha Tin
<b>B. Antiepileptic drugs</b>						
2a	Carbamazepine		97	NA		USA (20 cities)
		15,780	7570	52		Spain, Murcia
<b>C. Blood lipid regulators</b>						
3a	Gemfibrozil		420	NA		USA (20 cities)
<b>E. Hormones</b>						
5a	Estrone (E1)	7	9	– 28		France
		41	<2.5	>94		Czech Republic
5b	17β-Estradiol (E2)			1.1–1.2		USA
		8.6	<1	>88		Czech Republic
	Estriol (E3)	13	<10	>23		Czech Republic
<b>F. NSAIDs</b>						
6a	Acetaminophen		300	NA		USA (20 cities)
6b	Diclofenac	1660	430	74		Spain, Murcia
		400–1500		NA		Spain, Catalonia
		ND-4869	ND-2668	45		Greece, Volos
6c	Ibuprofen	1681–33,764	143–4239	>80	380	UK, Bath
			460	NA		USA (20 cities)
		4374	ND	>99		Spain, Valencia
		2800	720	72		Spain, Murcia
		1100–2300	400–1000	64–56		Spain, Catalonia
		ND-793	ND-220	72		Greece, Volos
6d	Naproxen	1180	190	84		Spain, Murcia
		4200–7200		NA		Spain, Catalonia
		2399	102	>90		Spain, Valencia

ND = not detectable; NA = not available.

## Anexo 3

Concentrações mássicas (mg <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup> 1000hab <sup>-1</sup> ) e concentrações (µgL <sup>-1</sup> ) dos produtos farmacêuticos selecionados nas quatro estações das 15 ETAR para as amostras de Afluente										
Grupo terapêutico	Primavera		Verão		Outono		Inverno		Total	
	Intervalo	Média	Intervalo	Média	Intervalo	Média	Intervalo	Média	Intervalo	Média
Ansiolíticos e hipnóticos	0.8 - 54.5	6.5	-	-	-	-	-	-	n.d. - 54.5	1.6C
	(38.4 - 475.8)	(53.8)	-	-	-	-	-	-	(n.d. - 475.8)	(13.5)
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.8 - 54.5	19.5	-	-	-	-	-	-	n.d. - 54.5	4.9
	(38.4 - 475.8)	(161.5)	-	-	-	-	-	-	(n.d. - 475.8)	(40.4)
Zolpidem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antibióticos	n.d. - 133.2	11.3	n.d. - 3627.4	650.1	n.d. - 3328.5	404.7	n.d. - 10439.1	995.8	n.d. - 10439.1	515.5D
	(n.d. - 719.3)	(82.5)	(n.d. - 17500.0)	(4333.4)	(n.d. - 28800.0)	(3842.4)	(n.d. - 32100.0)	(5126.7)	(n.d. - 32100.0)	(3346.3)
	n.d.e133.2	14.4	-	-	-	-	-	-	n.d. - 133.2	3.6
	(n.d. - 719.3)	(84.5)	-	-	-	-	-	-	(n.d. - 719.3)	(21.1)
	n.d. - 67.7	8.1	n.d. - 3627.4	1300.2	n.d. - 3328.5	809.3	n.d. - 10439.1	1991.5	n.d. - 10439.1	1027.3
Ciprofloxacina	(n-dd792.7)	(80.5)	(n.d. - 17500.0)	(8666.7)	(n.d. - 28800.0)	(7684.7)	(n.d. - 32100.0)	(10253.3)	(n.d. - 32100.0)	(6671.3)
Reguladores Lipídicos	0.7 - 38.5	9.9	n.d. - 2052.4	358.2	n.d. - 1391.0	230.6	n.d. - 7444.4	744.7	n.d. - 7444.4	335.9A,C
	(49.4 - 187.9)	(77.9)	(n.d. - 8500.0)	(2802.1)	(n.d. - 9000.0)	(5961.4)	(n.d. - 40200.0)	(4051.1)	(n.d. - 40200.0)	(3223.1)
	0.7 - 28.3	11.3	32.0 - 1348.8	331.8	0.7 - 916.9	157.5	66.4 - 7444.4	1568.3	0.7 - 7444.4	517.2
	(35.6 - 152.8)	(87.4)	(420.0 - 6000.0)	(2651.3)	(40.0 - 9000.0)	(1425.3)	(1200.0 - 40200.0)	(8486.7)	(35.6 - 40200.0)	(3162.7)
	0.7 - 38.5	10.6	n.d. - 1138.5	103.2	1.9 - 102.3	25.1	-	-	n.d. - 1138.5	34.7
Gemfibrozil	(49.4 - 187.9)	(85.4)	(n.d. - 4300.0)	(511.7)	(49.0 - 920.0)	(216.8)	-	-	(n.d. - 4300.0)	(203.5)
Simvastatina	0.8 - 15.7	7.8	n.d. - 2052.4	639.6	n.d. - 1391.0	509.1	n.d. - 2243.9	665.9	n.d. - 2243.9	455.6
	(45.7 - 76.5)	(60.8)	(n.d. - 8500.0)	(5243.3)	(n.d. - 7900.09)	(4319.3)	(n.d. - 8900.0)	(3666.7)	(n.d. - 8900.0)	(3322.5)
Anti-inflamatórios ou analgésicos	n.d. - 7780.5	1133.5	n.d. - 16900.2	1545.3	n.d. - 10668.7	1993.7	n.d. - 23580.3	4280.3	n.d. - 23580.3	2238.2A,B
	(n.d. - 48878.0)	(8744.8)	(n.d. - 66700.0)	(10929.4)	(n.d. - 77800.0)	(17265.5)	(n.d. - 150000.0)	(25400.0)	(n.d. - 150000.0)	(15584.9)
	n.d. - 43.1	8.7	n.d. - 635.5	46.0	n.d. - 585.7	36.3	n.d. - 1137.5	75.8	n.d. - 1137.5	41.7
	(n.d. - 232.7)	(67.4)	(n.d. - 2400.0)	(183.0)	(n.d. - 3500.0)	(235.1)	(n.d. - 6200.0)	(413.3)	(n.d. - 6200.0)	(224.7)
	5.3 - 1100.7	404.4	n.d. - 1266.9	505.2	n.d. - 2160.9	610.2	n.d. - 9398.5	1910.7	n.d. - 9398.5	857.6
Ibuprofeno	(305.2 - 6810.0)	(2982.3)	(n.d. - 8600.0)	(3920.0)	(n.d. - 16100.0)	(5341.3)	(n.d. - 28900.0)	(9786.7)	(n.d. - 28900.0)	(5507.6)
Paracetamol	59.2 - 7780.5	2987.4	217.8 - 16900.2	4084.6	726.3 - 10668.7	5334.5	2815.2 - 23580.3	10854.4	59.2 - 23580.3	5815.2
	(1347.7 - 48878.0)	(23184.8)	(4200.0 - 66700.0)	(28685.3)	(15500.0 - 77800.0)	(46220.0)	(25000.0 - 150000.0)	(66000.0)	(1347.7 - 150000.0)	(41022.5)
Todos os compostos	n.d. - 7780.5	231.5	n.d. - 16900.2	467.4	n.d. - 10668.7	680.2	n.d. - 23580.3	1551.5	n.d. - 23580.3	796.2
	(n.d. - 48878.0)	(1786.3)	(n.d. - 66700.0)	(3324.1)	(n.d. - 77800.0)	(7033.2)	(n.d. - 150000.0)	(8964.2)	(n.d. - 150000.0)	(5741.6)

## Anexo 4

Concentrações mássicas (mg <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup> 1000hab <sup>-1</sup> ) e concentrações (µg <sup>-1</sup> ) dos produtos farmacêuticos selecionados nas quatro estações das 15 ETAR para as amostras de efluente									
Primavera		Verão		Outono		Inverno		Total	
Intervalo	Média	Intervalo	Média	Intervalo	Média	Intervalo	Média	Intervalo	Média
0.3e49.2 (22.8 - 399.8)	6.8 (56.5)	-	-	-	-	-	-	0.3 - 49.2 (22.8 - 399.8)	1.7^A (14.1)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.3 - 49.2 (22.8 - 399.8)	20.5 (169.4)	-	-	-	-	-	-	0.3 - 49.2 (22.8 - 399.8)	5.1 (41.9)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n.d. - 85.5 (n.d. - 608.6)	6.0 (40.0)	n.d. - 836.5 (n.d. - 9800.0)	131.3 (1191.3)	n.d. - 753.8 (n.d. - 7400.0)	99.8 (929.7)	n.d. - 1871.3 (n.d. - 10200.0)	217.9 (1386.7)	n.d. - 1871.3 (n.d. - 10200.0)	113.8^D,C (886.9)
-	-	n.d. - 11.7 (n.d. - 200.0)	0.8 (13.3)	-	-	-	-	n.d. - 11.7 (n.d. - 200.0)	0.2 (3.3)
n.d. - 85.5 (n.d. - 608.6)	11.9 (80.0)	n.d. - 836.5 (n.d. - 9800.0)	261.7 (2369.3)	n.d. - 753.8 (n.d. - 7400.0)	199.5 (1859.3)	n.d. - 1871.3 (n.d. - 10200.0)	435.8 (2773.3)	n.d. - 1871.3 (n.d. - 10200.0)	227.2 (1770.5)
n.d. - 26.7 (n.d. - 369.8)	6.0 (63.6)	n.d. - 240.0 (n.d. - 2400.0)	38.3 (332.2)	n.d. - 1683.8 (n.d. - 9200)	123.0 (922.5)	n.d. - 3777.8 (n.d. - 20400.0)	262.7 (1455.6)	n.d. - 3777.8 (n.d. - 20400.0)	107.5^E (693.5)
n.d. - 13.6 (n.d. - 73.3)	2.6 (19.7)	0.9 - 240.0 (40.0 - 2400.0)	68.9 (584.7)	1.1 - 1683.8 (63 - 9200)	300.6 (2238.2)	27.7 - 3777.8 (500.0 - 20400.0)	775.4 (4266.7)	0.7 - 3777.8 (n.d. - 20400.0)	286.9 (1777.3)
0.6 - 14.9 (29.2 - 133.9)	7.3 (62.5)	n.d. - 169.0 (n.d. - 1500.0)	45.9 (412.0)	n.d. - 337.7 (n.d. - 1720.0)	66.8 (513.3)	-	-	n.d. - 337.7 (n.d. - 1720.0)	30.0 (247.0)
0.7 - 26.7 (26.3 - 369.8)	9.1 (78.6)	-	-	n.d. - 26.0 (n.d. - 240.0)	1.7 (16.0)	n.d. - 190.8 (n.d. - 1500)	12.7 (100.0)	n.d. - 190.8 (n.d. - 1500.0)	5.9 (48.7)
n.d. - 139.8 (n.d. - 995.4)	10.0 (78.8)	n.d. - 177.4 (n.d. - 670.0)	20.0 (164.3)	n.d. - 2416.1 (n.d. - 19700.0)	181.6 (1376.6)	n.d. - 4056.3 (n.d. - 32000.0)	271.9 (5606.6)	n.d. - 4056.3 (n.d. - 32000.0)	120.9^B,C (1806.6)
n.d. - 16.4 (n.d. - 90.1)	3.1 (24.9)	n.d. - 177.4 (n.d. - 670.0)	26.7 (154.8)	n.d. - 584.7 (n.d. - 3200.0)	56.7 (371.1)	n.d. - 91.4 (n.d. - 500)	6.1 (33.3)	n.d. - 584.7 (n.d. - 3200.0)	23.2 (146.0)
n.d. - 139.8 (n.d. - 995.4)	20.7 (157.8)	n.d. - 116.9 (n.d. - 1370.0)	33.3 (338.0)	n.d. - 805.3 (n.d. - 4400.0)	187.6 (1465.3)	n.d. - 1365.9 (n.d. - 6200.0)	327.0 (1840.0)	n.d. - 1365.9 (n.d. - 6200.0)	142.2 (950.3)
n.d. - 80.4 (n.d. - 530.7)	6.1 (53.7)	-	-	n.d. - 2416.1 (n.d. - 19700.0)	300.5 (2293.3)	n.d. - 4056.3 (n.d. - 32000.0)	482.5 (3733.3)	n.d. - 4056.3 (n.d. - 32000.0)	197.3 (1520.1)
n.d. - 139.8 (n.d. - 995.4)	5.4 (43.1)	n.d. - 836.5 (n.d. - 9800.0)	29.2 (258.1)	n.d. - 2416.1 (n.d. - 19700.0)	101.2 (796.1)	n.d. - 4056.3 (n.d. - 32000.0)	185.4 (2178.2)	n.d. - 4056.3 (n.d. - 32000.0)	83.4 (846.9)

## Referências bibliográficas

- [1] P. P. Rogers, M. R. Llamas e L. Martínez-Cortina, Water Crisis: Myth or Reality?, Taylor & Francis, 2006, p. 331.
- [2] P. H. Gleick, The World's Water 2000-2001, Island Press, 2000, p. 315.
- [3] S. Monpelat, B. Le Bot e O. Thomas, "Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water," *Environment international*, vol. 35, nº 5, pp. 803-814, 2009.
- [4] C. Hignite e D. L. Azamoff, "Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent," *Life Sciences*, vol. 20, nº 2, pp. 337-341, 1997.
- [5] M. Burke, "chemistry world," [Online]. Available: <https://www.chemistryworld.com/feature/something-in-the-water/3004793.article>.
- [6] M. J. Focazio, D. W. Kolpin e E. T. Furlong, Occurrence of Human Pharmaceuticals in Water Resources of the United States: A Review, Springer Berlin Heidelberg, 2004.
- [7] D. S. Aga, Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems, CRC Press, 2008.
- [8] L. H. M. L. M. Santos, M. Gros, S. Rodriguez-Mozaz, C. Delerue-Matos, A. Pena, D. Barceló e M. C. B. S. M. Montenegro, "Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals," *Science of The Total Environment*, Vols. %1 de %2461-462, pp. 302-316, 2013.
- [9] S. Tewari, R. Jindal, Y. L. Kho, S. Eo e K. Choi, "Major pharmaceutical residues in wastewater treatment plants and receiving waters in bangkok, thailand, and associated ecological risks.," *Chemosphere*, vol. 91, nº 5, pp. 697-704, 2013.
- [10] E. R. Cooper, T. C. Siewicki e K. Phillips, "Preliminary risk assessment database and risk ranking of pharmaceuticals in the environment.," *Science of The Total Environment*, vol. 398, nº 1-3, pp. 26-33, 2008.
- [11] P. Gao, Y. Ding, H. Li e I. Xagorarakis, "Occurrence of pharmaceuticals in a municipal wastewater treatment plant: Mass balance and removal processes.," *Chemosphere*, vol. 88, nº 1, pp. 17-24, 2012.

- [12] D. Dolar, M. Gros, S. Rodriguez-Mozaz, J. Moreno, J. Comas, I. Rodriguez-Roda e D. Barceló, "Removal of emerging contaminants from municipal wastewater with an integrated membrane system, mbr-ro. Journal of Hazardous Materials," *Journal of Hazardous Materials*, Vols. %1 de %2239-240, pp. 64-69, 2012.
- [13] F. Méndez-Arriaga, S. Esplugas e J. Giménez, "Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton," *Water Research*, vol. 44, nº 2, pp. 589-595, 2010.
- [14] A. Pollice, G. Laera, D. Cassano, S. Diomedede, A. Pinto, A. Lopez e G. Mascolo, "Removal of nalidixic acid and its degradation products by an integrated mbr-ozonation system," *Journal of Hazardous Materials*, Vols. %1 de %2203-204, pp. 46-52, 2012.
- [15] C. Ávila, V. Matamoros, C. Reyes-Contreras, B. Piña, M. Casado, L. Mita, C. Rivetti, C. Barata, J. García e J. M. Bayona, "Attenuation of emerging organic contaminants in a hybrid constructed wetland system under different hydraulic loading rates and their associated toxicological effects in wastewater," *Science of The Total Environment*, Vols. %1 de %2470-471, pp. 1272-1280, 2014.
- [16] C. Ávila, C. Reyes, J. M. Bayona e J. Garcia, "Emerging organic contaminant removal depending on primary treatment and operational strategy in horizontal subsurface flow constructed wetlands: Influence of redox," *Water Research*, vol. 47, nº 1, pp. 315-325, 2013.
- [17] V. Matamoros, M. Hijosa e J. M. Bayona, "Assessment of the pharmaceutical active compounds removal in wastewater treatment systems at enantiomeric level. Ibuprofen and naproxen," *Chemosphere*, vol. 75, nº 2, pp. 200-205, 2009.
- [18] V. Matamoros e V. Salvadó, "Evaluation of the seasonal performance of a water reclamation pond-constructed wetland system for removing emerging contaminants," *Chemosphere*, vol. 86, nº 2, pp. 111-117, 2012.
- [19] Y. Li, G. Zhu, W. J. Ng e S. K. Tan, "A review on removing pharmaceutical contaminants from wastewater by constructed wetlands: Design, performance and mechanism.," *Science of The Total Environment*, Vols. %1 de %2468-469, pp. 908-932, 2014.
- [20] F. J. Díaz, A. T. O'Green e R. A. Dahlgren, "Agricultural pollutant removal by constructed wetlands: Implications for water management and design," *Agricultural Water Management*, vol. 104, pp. 171-183, 2012.

- [21] A. V. Dordio e A. J. P. Carvalho, "Organic xenobiotics removal in constructed wetlands, with emphasis on the importance of the support matrix," *Journal of Hazardous Materials*, Vols. %1 de %2252-253, pp. 272-292, 2013.
- [22] C.-B. Hsu, H.-L. Hsieh, L. Yang, S.-H. Wu, J.-S. Chang, S.-C. Hsiao, H.-C. Su, C.-H. Yeh, Y.-S. Ho e H.-J. Lin, "Biodiversity of constructed wetlands for wastewater treatment," *Ecological Engineering*, vol. 37, nº 10, pp. 1533-1545, 2011.
- [23] S. E. Jørgensen e B. Halling-Sørensen, "Drugs in the environment," *Chemosphere*, vol. 40, nº 7, pp. 691-699, 2000.
- [24] L. N. Prista, *Tecnologia farmacêutica : I volume*, 6ª ed., vol. I, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.
- [25] República Portuguesa, "Diário da República, 1.a série — N.º 167 — 30 de Agosto de 2006," [Online]. Available: <https://dre.pt/application/dir/pdf1s/2006/08/16700/62976383.pdf>. [Acedido em Setembro 2017].
- [26] "statista," [Online]. Available: <https://www..com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/>. [Acedido em Julho 2017].
- [27] T. A. Ternes, M. Stumpfa, J. Muellera, K. Haberera, R. Wilkena e M. Servosb, "Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants — I. Investigations in Germany, Canada and Brazil," *Science of The Total Environment*, vol. 225, nº 1-2, pp. 81-90, 1999.
- [28] A. Nikolaou, S. Meric e D. Fatta, "Occurrence patterns of pharmaceuticals in water e wastewater environments," *Analytical e Bioanalytical Chemistry*, vol. 387, nº 4, p. 1225–1234, 2007.
- [29] A. B. A. Boxall, "The environmental side effects of medication," vol. 5, nº 12, pp. 1110-1116, 2004.
- [30] M. L. Richardson e J. M. Bowron, "The Journal of Pharmacy and Pharmacology," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 37, nº 1, pp. 1-80, 1985.
- [31] K. Fent, A. A. Weston e D. Caminada, "Ecotoxicology of human pharmaceuticals," *Aquatic Toxicology*, vol. 76, nº 2, pp. 122-159, 2006.
- [32] B. D. Blair, J. P. Crago, C. J. Hedman e R. D. Klaper, "Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern," *Chemosphere*, vol. 93, nº 9, pp. 2116-2123.



- [33] A. Bernabeu, S. Palacios, R. Vicente, R. F. Vercher, S. Malato, A. Arques e A. M. Amat, "Solar photo-Fenton at mild conditions to treat a mixture of six emerging pollutants," *Chemical Engineering Journal*, Vols. %1 de %2198-199, nº 1, pp. 65-72, 2012.
- [34] C. G. Azevedo e C. H. Collins, "Aplicações de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência para o Estudo de Poluentes," *Química Nova*, vol. 34, nº 4, pp. 665-676, 2011.
- [35] C. G. A. d. Silva e C. H. Collins, "Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes," *Química Nova*, vol. 34, nº 4, pp. 665-676, 2011.
- [36] J. P. Sumpter, "Endocrine Disrupters in the Aquatic Environment: An Overview," *CLEAN – Soil, Air, Water*, 2005.
- [37] O. A. H. Jones, N. Vouvoulis e J. N. Lester, "Potential impact of pharmaceuticals on environmental health," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 81, nº 10, 2003.
- [38] A. Y.-C. Lin, T.-H. Yu e S. K. Lateef, "Removal of pharmaceuticals in secondary wastewater treatment processes in Taiwan," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 167, nº 1-3, pp. 1163-1169, 2009.
- [39] E. Gracia-Lor, J. V. Sancho, R. Serrano e F. Hernández, "Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the spanish mediterranean area of valencia," *Chemosphere*, vol. 87, nº 5, pp. 453-462, 2012.
- [40] H. Olson, G. Betton, D. Robinson, K. Thomas, A. Monro, G. Kolaja, P. Lilly, J. Sanders, G. Sipes, W. Bracken, M. Dorato, K. V. Deun, P. Smith, B. Berger e A. Heller, "Concordance of the Toxicity of Pharmaceuticals in Humans and in Animals," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 32, nº 1, pp. 56-67, 2000.
- [41] M. Cleuvers, "Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects," *Toxicology Letters*, vol. 142, nº 3, pp. 185-194, 2003.
- [42] J. P. Bound e N. Vouvoulis, "Pharmaceuticals in the aquatic environment—a comparison of risk assessment strategies," *Chemosphere*, vol. 56, nº 11, pp. 1143-1155, 2004.
- [43] R. Laenge, T. Steger-Hartmann e H. Schweinfurth, "The environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the overall EU regulatory affairs

- process,” *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 45, nº 3, pp. 223-228, 2006.
- [44] O. J. M. d. Paiva, “Estudo Ecotoxicológico de Medicamentos e Outros Químicos de Farmácias. Departamento de Biologia, Universidade de Aveiro. Tese de Mestrado,” 2009. [Online]. Available: <http://ria.ua.pt/handle/10773/8837>. [Acedido em 13 Março 2013].
- [45] E. A. Pinto, “Impacte Ambiental dos Medicamentos. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Tese de Mestrado,” 2011. [Online]. Available: <http://hdl.handle.net/10284/2452>. [Acedido em 20 Março 2013].
- [46] M. D. Celiz, J. Tso e D. S. Aga, “Pharmaceutical Metabolites in the Environment: Analytical Challenges and Ecological Risks,” *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 28, nº 12, pp. 2473-2484, 2009.
- [47] V. Christen, S. Hickmann, B. Rechenberg e K. Fent, “Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action,” *Aquatic Toxicology*, vol. 96, nº 3, pp. 167-181, 2010.
- [48] ISQ, “<http://www.isq.pt/servico-detalle/avaliacao-de-riscos-ambientais-responsabilidade-ambiental/>,” [Online]. [Acedido em 7 Julho 2017].
- [49] R. Loos, R. N. Carvalho, D. Antonio, S. Comero, G. Locoro, S. Tavazzi, B. Paracchini, M. Ghiani, T. Lettieri, L. Blaha, B. Jarosova, S. Voorspoels, K. Servaes, P. Haglund, J. Fick, R. Lindberg, D. Schwesig e B. M. Gawlik, “EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in Wastewater treatment plant effluents,” *Water Research*, vol. 47, nº 17, pp. 6475-6487, 2013.
- [50] A. I. C. Fortunato, *Ocorrência de Diclofenac, Ibuprofeno e Paracetamol em águas residuais em Portugal*, Coimbra, 2014.
- [51] S. S. H. H. N. H. (. Hamscher G, Determination of Persistent Tetracycline Residues in Soil Fertilized with Liquid Manure by High-Performance Liquid Chromatography with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry., 2002.
- [52] G. M. Rand, *Fundamentals Of Aquatic Toxicology: Effects, Environmental Fate And Risk Assessment*, Washington: Taylor & Francis, 1995.
- [53] F. Carvalho, “Impacto dos medicamentos no ambiente,” *Mundo Farmacêutico*, pp. 12-13, 2006.
- [54] K. Kümmerer, *Pharmaceuticals in the Environment*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.

- [55] B. Nunes, G. Pinto, L. M. Gonçalves e S. C. Antunes, "Biochemical and standard toxic effects of acetaminophen on the macrophyte species *Lemna minor* and *Lemna gibba*," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 21, nº 18, pp. 10815-10822, 2014.
- [56] K. P. Henschel, A. Wenzel, M. Diedrich e A. Fliedner, "Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 25, nº 3, pp. 220-225, 1997.
- [57] M. D. Hernando, M. Mezcuá, A. R. Fernández-Alba e D. Barceló, "Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments," *Talanta*, vol. 69, nº 2, pp. 334-342, 2006.
- [58] D. Magalhães e A. D. S. Ferrão-Filho, "A ecotoxicologia como ferramenta no biomonitoramento de ecossistemas aquáticos," vol. 12, nº 3, 2008.
- [59] L. Wollenberger, B. Halling-Sørensen e K. O. Kusk, "Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*," *Chemosphere*, vol. 7, pp. 723-730, 2000.
- [60] B. Halling-Sørensen, S. N. Nielsen, P. F. Lanzky, F. Ingerslev e Lützeft, "Change of the morphological structure of leaves of *Vaccinium vitisidaea* caused by heavy metal pollution," *Chemosphere*, vol. 36, nº 2, p. 357, 1998.
- [61] T. Steger-Hartmann, R. Länge e H. Schweinfurth, "Environmental Risk Assessment for the Widely Used Iodinated X-Ray Contrast Agent Iopromide (Ultravist)," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 42, nº 3, p. 274, 1999.
- [62] J. Koschorreck, C. Koch e I. Rönnefahrt, "Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU--a regulatory perspective," *Toxicology Letters*, vol. 131, nº 1-2, p. 117, 2002.
- [63] X.-y. Xiao, D. V. McCalley e J. McEvoy, "Analysis of estrogens in river water and effluents using solid-phase extraction and gas chromatography–negative chemical ionisation mass spectrometry of the pentafluorobenzoyl derivatives," *Journal of Chromatography A*, vol. 923, nº 1-2, p. 195, 2001.
- [64] O. A. H. Jones, N. Voulvoulis e J. N. Lester, "Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals," *Water Research*, vol. 36, nº 20, p. 5013, 2002.
- [65] M. Crane, C. Watts e T. Boucard, "Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals," *Science of The Total Environment*, vol. 367, nº 1, pp. 23-41, 2006.

- [66] C. Carlsson, A.-K. Johansson, G. Alvan, K. Bergman e T. Kühler, "Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients.," *Science of The Total Environment*, vol. 364, nº 1-3, pp. 67-87, 2006.
- [67] P. N. Proença, *Resíduos de Medicamentos: Estudo de caso sobre comportamentos, atitudes e conhecimentos*, Universidade Aberta, dissertação mestrado, 2011.
- [68] The World Bank, "Population, total | Data," [Online]. Available: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>.
- [69] A. B. Ekedahl, "Reasons why medicines are returned to Swedish pharmacies unused," *Pharmacy World and Science*, vol. 28, nº 6, pp. 352-358, 2006.
- [70] Parlamento Europeu e Conselho, "Diretiva 2004/27/EC," 2004.
- [71] S. T. Glassmeyer, E. H. Malloy, S. E. Boehme, C. G. Daughton, I. S. Ruhoy, O. Conerly, R. Daniels, L. Lauer, M. McCarthy, T. G. Nettesheim, K. E. Sykes e V. G. Thompson, "Disposal practices for unwanted residential medications in the United States," *PubMed*, 2009.
- [72] E. F. Firmino, *Comportamentos e percepção de risco face aos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, Caso de estudo: Península de Setúbal*, Universidade Nova de Lisboa, Tese de mestrado, 2009, p. 135.
- [73] M. A. Tarr, *Chemical degradation methods for wastes and pollutants – environmental and industrial applications.*, New York: Marcel Dekker, 2003.
- [74] M. Dezotti, *Processos e técnicas de controle ambiental em efluentes líquidos.*, Rio de Janeiro: Escola Piloto em Engenharia Química COPPE/UFRJ, 1998.
- [75] C. P. Huang, C. Dong e Z. Tang, "Advanced chemical oxidation: its present role and potential future in hazardous waste treatment," *Waste Management*, vol. 13, nº 5-7, pp. 361-377, 1993.
- [76] S. Parsons, *Advanced Oxidation Processes for Water and Wastewater Treatment*, IWA Publishing, 2004.
- [77] K. Kümmerer, "The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - Present knowledge e future challenges," *Journal of Environmental Management*, vol. 90, nº 8, pp. 2354-2366, 2009.

- [78] S. A. Melo, A. G. Trovó, I. R. Bautitz e R. F. Nogueira, "Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados," *Química Nova*, vol. 32, nº 1, pp. 188-197.
- [79] F. A. Caliman e M. Gavrilescu, "Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment – A Review," *Clean Soil Air Water*, vol. 37, nº 4-5, pp. 277-303, 2009.
- [80] A. Wick, G. Fink, A. Joss, H. Siegrist e T. A. Ternes, "Fate of beta blockers and psycho-active drugs in conventional wastewater treatment," *Water Research*, vol. 43, nº 4, pp. 1060-1074, 2009.
- [81] L. Migliore, G. Brambilla, S. Cozzolino e L. Gaudio, "Effect on plants of sulphadimethoxine used in intensive farming (*Panicum miliaceum*, *Pisum sativum*, *Zea mays*)," *Agriculture, Ecosystems e Environment*, vol. 52, nº 2-3, pp. 103-110, 1995.
- [82] United States Environmental Protection Agency, "Manual Constructed Wetlands Treatment of Municipal Wastewaters," Cincinnati, Ohio, 2000.
- [83] R. Kadlec e R. Knight, *Treatment Wetlands*, Chelsea: Lewis Publishers, 1996.
- [84] J. C. Batista, *Microbial Communities in subsurface flow wetlands*, Fundação Calouste Gulbenkian, 2003, pp. 265-272.
- [85] J. Vymazal, "Horizontal sub-surface flow and hybrid constructed wetlands systems for wastewater treatment," *Ecological Engineering*, vol. 25, nº 5, pp. 478-490, 2005.
- [86] R. H. Kadlec, R. L. Knight, J. Vymazal, H. Brix, P. Cooper e R. Haberl, *Constructed Wetlands for Pollution Control - Processes, performance, design and operation*, London: IWA Publishing, 2000.
- [87] S. C. Reed, R. W. Crites e E. J. Middlebrooks, *Natural Systems for Waste Management and Treatment*, McGraw-Hill Professional, 1995.
- [88] Fundação Brasileira para o Desenvolvimento Sustentável, "Controle de Qualidade de Água Através de Sistemas de Wetlands Construídos," Fundação Brasileira para o Desenvolvimento Sustentável, Rio de Janeiro, 2006.
- [89] V. Dias, M. Inácio, P. Pacheco, J. Lopes, P. Correia e E. Soutinho, "Fito-ETAR's: Pressupostos teóricos de funcionamento e tipos," *Águas e Resíduos*, vol. 12, 2000.

- [90] R. Truhaut, "Ecotoxicology: Objectives, principles and perspectives," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 1, nº 2, pp. 151-173, 1977.
- [91] G. L. Plaa, "Present status: toxic substances in the environment," *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 60, nº 7, pp. 1010-1016, 1982.
- [92] J. Cairns, Multispecies toxicity testing, New York: NY: Pergamon Press, 1985.
- [93] P. A. Zagatto e E. Bertoletti, *Ecotoxicologia Aquática Princípios e Aplicações*, São Paulo: Editora Rima, 2006.
- [94] S. M. Branco, "Considerações sobre a Nova Legislação Brasileira de alidade de Águas," *Revista DAE*, vol. 49, nº 157, pp. 185-187, 1998.
- [95] S. Schvartsman, *Intoxicações agudas*, São Paulo: Sarvier, 1991, p. 355.
- [96] B. W. Brooks, C. M. Foran, S. M. Richards, J. Weston, P. K. Turner, J. K. Stanley, K. R. Solomon, M. Slattery e T. W. La Point, "Aquatic ecotoxicology of fluoxetine," *Toxicology Letters*, vol. 142, nº 3, pp. 169-183, 2003.
- [97] B. Ferrari, N. Paxéus, R. L. Giudice, A. Pollio e J. Garric, "Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 55, nº 3, pp. 359-370, 2003.
- [98] G. C. Uhler, P. T. Huminski, F. T. Les e P. P. Fong, "Cilia-driven rotational behavior in gastropod (*Physa elliptica*) embryos induced by serotonin and putative serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)," *Journal of Experimental Zoology*, vol. 286, pp. 414-421, 2000.
- [99] Faculdade de Ciências da Saúde, "Pharmaceutical Drugs in the Environment: Change of the Paradigm," *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, vol. 3, pp. 90-103.
- [100] World Health Organization, *The World Medicines Situation*, World Health Organization, 2004.
- [101] G. T. Schumock, E. C. Li, K. J. Suda, L. M. Matusiak, R. J. Hunkler, L. C. Vermeulen e J. M. Hoffman, "National trends in prescription drug expenditures and projections for 2014," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 71, nº 6, pp. 482-499, 2014.
- [102] B. Subedi, K. Balakrishna, R. K. Sinha, N. Yamashita, V. G. Balasubraminian e K. Kannan, "Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five

- sewage treatment plants in India,” *Journal of Environmental Chemical Engineering*, vol. 3, nº 4, pp. 2882-2891, 2015.
- [103] Y. Yang, Y. S. Ok, K.-H. Kim, E. E. Kwon e Y. F. Tsang, “Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review,” *Science of the Total Environment*, Vols. %1 de %2596-597, pp. 303-320, 2017.
- [104] INFARMED, “Relatórios - INFARMED, I.P,” [Online]. Available: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/relatorios>.
- [105] A. M. P. T. Pereira, L. Silva, L. M. Meisel e A. Pena, “Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: Geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment,” Infarmed, 2015.
- [106] J. S. T. Santos, *Resíduos de Medicamentos: Riscos Associados e Comportamento da População Portuguesa*, Porto, 2014.
- [107] T. Cserhádi, E. Forgács e G. Oros, “Biological activity and environmental impact of anionic surfactants,” *Environment International*, vol. 28, nº 5, pp. 337-348, 2002.
- [108] C. G. Daughton e T. A. Ternes, “Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?,” *Environmental Health Perspectives*, vol. 107, nº 6, pp. 907-938, 1999.
- [109] G. Hamscher, S. Sczesny, H. Höper e H. Nau, “Determination of Persistent Tetracycline Residues in Soil Fertilized with Liquid Manure by High-Performance Liquid Chromatography with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry,” *Analytical Chemistry*, vol. 74, nº 7, pp. 1509-1518, 2002.
- [110] F. Ingerslev e B. Halling-Sørensen, “Biodegradability properties of sulfonamides in activated sludge,” *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 19, nº 10, p. 2467–2473, 2000.
- [111] V. Koutsouba, T. Heberer, B. Fuhrmann, K. Schmidt-Baumler, D. Tsipi e A. Hiskia, “Determination of polar pharmaceuticals in sewage water of Greece by gas chromatography – mass spectrometry,” *Chemosphere*, vol. 51, nº 2, pp. 69-75, 2003.
- [112] K. Kümmerer, “Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review,” *Chemosphere*, vol. 45, nº 6-7, pp. 957-969, 2002.

- [113] K. Kümmerer, T. Erbe, S. Gartiser e L. Brinker, "AOX-emissions from hospitals into municipal waste water," *Chemosphere*, vol. 36, n° 11, pp. 2437-2445, 1998.
- [114] Q. A. McKellar, "Ecotoxicology and residues of anthelmintic compounds," *Veterinary Parasitology*, vol. 72, n° 3-4, pp. 413-435, 1997.
- [115] X.-S. Miao, B. G. Koenig e C. D. Metcalfe, "Analysis of Acidic Drugs in the Effluents of Sewage Treatment Plants Using Liquid Chromatography - Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry," *Journal of Chromatography*, vol. 952, n° 1-2, pp. 139-147, 2002.
- [116] D. Pascoe, W. Karntanut e C. T. Müller, "Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*," *Chemosphere*, vol. 51, n° 6, pp. 521-528, 2003.
- [117] M. Petrovic, S. G. Blanco e D. Barceló, "Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 22, n° 10, pp. 685-696, 2003.
- [118] S. Sirisattha, Y. Momose, E. Kitagawa e H. Iwahashi, "Toxicity of anionic detergents determined by *Saccharomyces cerevisiae* microarray analysis," *Water Research*, vol. 38, n° 1, pp. 61-70, 2004.
- [119] T. Steger-Hartmann, K. Kümmerer e A. Hartmann, "Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 36, n° 2, pp. 174-179, 1997.
- [120] T. Ternes e R. D. Wilken, "Drugs and hormones as pollutants of the aquatic environment: determination and ecotoxicological impacts," *The Science of the Total Environment*, vol. 225, n° 1-2, p. 180, 1999.
- [121] T. Ternes, "Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers," *Water Research*, vol. 32, n° 11, pp. 3245-3260, 1998.
- [122] S. Weigel, J. Kuhlmann e H. Hühnerfuss, "Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea," *Science of The Total Environment*, vol. 295, n° 1-3, pp. 131-141, 2002.
- [123] M. Winkler, J. R. Lawrence e T. R. Neu, "Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in two model river biofilm systems," *Water Research*, vol. 35, n° 13, pp. 3197-3205, 2001.



- [124] U. S. E. P. Agency, "Ecological Structure Activity Relationships (ECOSAR) Predictive Model," [Online]. Available: <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>. [Acedido em Setembro 2017].
- [125] P. Vazquez-Roig, V. Andreu, C. Blasco e Y. Pico, "Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain)," *PubMed*, Setembro 2012.
- [126] L. H. M. L. M. Santos, M. Gros, S. Rodríguez-Mozaz e M. Montenegro, "Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals," *PubMed*, Maio 2013.
- [127] C. G. Daughton e I. S. Ruhoy, "Environmental Footprint of Pharmaceuticals: The Significance of Factors beyond Direct Excretion to Sewers," *PubMed*, Maio 2009.
- [128] J. Robles-Molina, F. J. Lara-Ortega, B. G. López e A. Molina-Díaz, "Multi-Residue Method for the Determination of over 400 Priority and Emerging Pollutants in Water and Wastewater by Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography-Time-of-Flight Mass Spectrometry," Julho 2014.
- [129] X. V. Doorslaer, J. Dewulf, H. V. Langenhove e K. Demeestere, "Fluoroquinolone antibiotics: An emerging class of environmental micropollutants," *PubMed*, Setembro 2014.
- [130] S. Mompelat, B. Le Bot e O. Thomas, "Occurrence and Fate of Pharmaceutical Products and By-products, from Resource to Drinking Water," *PubMed*, Julho 2009.
- [131] A. Ribeiro, O. C. Nunes, M. F. R. Pereira e A. M. T. Silva, "An overview on the advanced oxidation processes applied for the treatment of water pollutants defined in the recently launched Directive 2013/39/EU," Novembro 2014.
- [132] T. L. t. Laak, M. v. d. Aa, C. J. Houtman e A. v. Wezel, "Relating environmental concentrations of pharmaceuticals to consumption: A mass balance approach for the river Rhine," *PubMed*, Julho 2010.
- [133] L. Silva, A. M. P. T. Pereira, L. M. Meisel e A. Pena, "A one-year follow-up analysis of antidepressants in Portuguese wastewaters: Occurrence and fate, seasonal influence, and risk assessment," *PubMed*, Maio 2014.

- [134] A. Boxall, V. D. J. Keller, J. O. Straub e R. J. Williams, "Exploiting Monitoring Data in Environmental Exposure Modelling and Risk Assessment of Pharmaceuticals," Dezembro 2014.
- [135] M. D. Hernando, A. Rodríguez, J. J. Vaquero e E. García, "Environmental Risk Assessment of Emerging Pollutants in Water: Approaches Under Horizontal and Vertical EU Legislation," Março 2011.
- [136] R. Altenburger, S. Ait-Aissa e P. Antczak, "Future water quality monitoring — Adapting tools to deal with mixtures of pollutants in water resource management," *Science of The Total Environment*, Vols. %1 de %2512-513, pp. 540-551, Abril 2015.
- [137] M. A. D. d. Sousa, C. Gonçalves, E. Cunha e M. F. Alpendurada, "Cleanup strategies and advantages in the determination of several therapeutic classes of pharmaceuticals in wastewater samples by SPE-LC-MS/MS," *PubMed*, Outubro 2010.
- [138] M. Ghiani e S. Tavazzi, "Feasibility of a Monitoring Mechanism Supporting a Watch List under the Water Framework Directive," *Publications Office of the European Union*, 2014.
- [139] E. Carmona, V. Andreu e Y. Pico, "Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Tuna River Basin: From waste to drinking water," Junho 2014.
- [140] M. Petrovic, M. Gros e D. Barcelo, "Multi-Residue Analysis of Pharmaceuticals in Wastewater by Ultra-Performance Liquid Chromatography-Quadrupole-Time-of-Flight Mass Spectrometry," *PubMed*, Setembro 2006.
- [141] P. Verlicchi, M. A. Aukidy e E. Zambello, "Occurrence of Pharmaceutical Compounds in Urban Wastewater: Removal, Mass Load and Environmental Risk After a Secondary Treatment—A Review," *PubMed*, Maio 2012.
- [142] L.-H. Yang, G.-G. Ying, H.-C. Su e M. T. Binet, "Growth Inhibiting Effects of Twelve Antibacterial Agents and Their Mixtures on the Freshwater Microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*," *PubMed*, Maio 2008.
- [143] S. M. Richards, C. Wilson, D. J. Johnson e K. R. Solomon, "Effects of pharmaceutical mixtures in aquatic microcosms," *PubMed*, Abril 2004.
- [144] T. Backhaus e M. Faust, "Predictive Environmental Risk Assessment of Chemical Mixtures: A Conceptual Framework," *PubMed*, Março 2012.

- [145] S. I. M. Miranda, *Remoção de Fármacos de Águas Contaminadas. Avaliação de vários Substratos*, Évora, 2014.
- [146] L. S. C. M. L. L. M. M. e. A. P. “ . e. r. o. p. i. P. A. a. f. t. s. o. t. P. m. s. i. l. w. D. 2. C. v. 1. p. 2.-2. 2. A. M. P. T. Pereira.
- [147] G. Tchobanoglous, F. L. Burton, Metcalf & Eddy Inc. e H. D. Stensel, *Wastewater Engineering: Treatment And Reuse*, McGraw-Hill QDR, 2013.
- [148] T. C. Seco, A. A. L. S. Duarte, J. A. Peres e I. Bentes, *Avaliação do Desempenho de Sistemas de Leitos de Macrófitas no Tratamento de Águas Residuais Domésticas*, Universidade do Alto Douro e Trás-os-Montes Minho.